

THESIS

MUNICH

1966

**Untersuchungen zur Entwicklung
der Isohämagglutinine
in den ersten zwei Lebensjahren
(Ein Beitrag zur Diagnostik des angeborenen
und protrahiert transitorischen Antikörper-
mangelsyndroms)**

HERBERT STEFFES

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München

Komm. Direktor: Prof. Dr. D. Vogt

Untersuchungen zur Entwicklung der Isohämagglutinine

in den ersten zwei Lebensjahren

(Ein Beitrag zur Diagnostik des angeborenen
und protrahiert transitorischen Antikörper-
mangelsyndroms)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

HERBERT STEFFES

aus Rosenheim

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. K. Stehr
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Weber
Dekan:	Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juli 1966

Inhaltsübersicht

Einleitung	Seite
------------	-------

A. Literaturübersicht

I. Einteilung der Antikörper	7
------------------------------	---

II. <u>Vorhandensein der Serumproteine bei Neugeborenen</u>	9
---	---

1. Einführung in die Antikörper

2. Isoantikörper

a) im Fetus nicht vorhanden

b) im Fetus vorhanden

a) eigene Synthese

) diaplazentare Übertragung

c) komplette und inkomplette

Isoantikörper

III. <u>Bildung von Isoantikörpern</u>	18
--	----

IV. <u>Die physiologische Entwicklung von Isoantikörpern bei Säuglingen in Abhängigkeit von:</u>	20
--	----

1. Alter

2. Blutgruppe

3. Geschlecht

V. Abweichungen von der Norm durch: 37

1. Umwelt
 - a) Wettereinflüsse
 - b) Jahreszeiten
2. Defekte
3. Körperliche Anstrengungen
4. Ernährung
5. Immunisierung
6. Krankheiten

VI. Die Beziehungen zwischen Isoantikörpern und humoraler Infektabwehr 48

1. Beziehung der Isoantikörper zu anderen Immunglobulinen
 - a) Defekte
 - b) Fraktion
2. Gemeinsamkeit der Entstehung
 - a) Ort
 - b) Art

VII. Die Bedeutung des systematischen Studiums der Isoagglutinine für die Diagnostik des AMS 64

B. Eigene Untersuchungen über die Entwicklung der Isoantikörper in der ortsansässigen kindlichen Bevölkerung

I. Material und Methodik 66

II. Ergebnisse 70

1. Tabellarische Zusammenfassung
2. Darstellung anhand von Kurven
3. Auswertung der Kurven
4. Vergleich der kompletten mit den inkompletten Isoagglutinin

III. Diskussion der Ergebnisse 97

IV. Praktische Anwendbarkeit der Ergebnisse 108

V. Zusammenfassung

C. Literaturverzeichnis

D. Lebenslauf

Einleitung

Die Fortschritte in der immunochemischen Diagnostik verschiedenster Zustände des Antikörpermangels im Kindesalter und die Möglichkeit einer wirksamen Therapie durch eine Gammaglobulin-Substitution haben das Bedürfnis nach einer einfachen, aber zuverlässigen Methode der direkten Antikörperbestimmung stärker werden lassen. Es ist seit längerem üblich, die Entwicklung der Isohämagglutinine in direkte Beziehung zur Entwicklung der Immunglobuline zu setzen und ihre Titerhöhe als Gradmesser des allgemeinen Entwicklungsstandes der humoralen Körperabwehr zu verwenden. Die relativ einfache, aber sichere Bestimmung ihrer Wirksamkeit mittels Erythrozytenagglutination kommt diesen Bestrebungen entgegen.

Jede Methode ist jedoch gerade im Kindesalter nur soviel wert, wie ihre Ergebnisse anhand zuverlässiger für jedes Lebensalter gültiger Normwerte zum Pathologischen hin abgegrenzt werden können. Aufgabe dieser Arbeit ist es, mit Hilfe eines repräsentativen Kollektivs Normwerte für die Entwicklung der Isohämagglutinine bei gesunden Kindern im Alter von 0 - 2 Jahren zu ermitteln. Die Verwendung einer seit längerem im Hygienie-Insti-

tut der Universität München (Dir. Prof. Dr. Dr. H. Eyer) benutzten und bewährten Bestimmungsmethode stellt darüber hinaus einen Beitrag dar, die Brauchbarkeit dieser Methode auf das frühe Kindesalter durch Verwendung der ermittelten Normgröße auszuweiten. Abschließend ermöglichen die gefundenen Werte einen Vergleich der Entwicklung von Isoagglutininen bei der im Untersuchungsgebiet lebenden Population mit den von anderen Autoren in verschiedenen Teilen der Welt mit unterschiedlichen Methoden gewonnenen Ergebnissen.

A. Literaturübersicht

I. Einteilung der Antikörper

Isoagglutinine und andere natürliche Antikörper sind ebenso wie die immunisatorisch erzeugten Antikörper in der experimentell zugänglichen Form spezifisch definierte Serumglobuline (DOERR) (8).

Physiologisch wirksame Substanzen	% d. Plasma-ei-weißes	Verteilung der elektro-phoretischen Komponenten					Konzentration d. physiologisch wirksamen Funktion im Verhältnis z. Plasma
		Albumin	α Globul.	β Globul.	γ Globul.	Fibrinogen	
Albumin	48	100	0	0	0	0	1,3 X
Hypertensinogen	10	15	55	28	2	0	8 X
Komplement C'2							8 X
Komplement C'1	3	0	10	75	15	0	15 X
Thrombin							15 X
Isohämagglutinin	8	0	4	35	61	0	12 X
Immungobulin	10	1	0	1	98	0	8 X
Fibrinogen	6	5	4	19	11	61	—

Tabelle 1:

Trennung der Fraktionen des Blutplasmas normaler erwachsener Menschen (E. J. COHN, ONCLEY, STRONG, HUGHES und ARMSTRONG, zit. n. DOERR) (7). Aus der letzten Kolumne geht hervor, wie stark das wirksame Protein durch die Fraktionierung bzw. Isolierung im Verhältnis zum Ausgangsplasma konzentriert wurde. Je stärker die Konzentration des wirksamen Proteins in einer Fraktion, desto geringer ist natürlich die Dosis, die man anwenden muß, um den gewünschten Erfolg zu erreichen (z.B. Schutz gegen Masern).

II. Vorhandensein der Serumproteine bei Neugeborenen

Auf die Frage, wann Isoagglutinine oder andere Serumproteine beim Menschen auftreten, findet man in der Literatur keine einheitliche Antwort. Es interessieren hier vornehmlich die α , β - und γ -Globuline.

Nach BORRONE und CERRUTI (4) sowie GIEDION und SCHEIDEGGER (12) fehlen β_{2A} und β_{2M} -Globuline im Neugeborenenalter vollständig, während sie MURALT, GUGLER, ROULET (38) oder HOMOLKA und MYDLIL (23) in hohem Grade bei Neugeborenen fanden.

γ -Globuline wurden bei Neugeborenen stets nachgewiesen, sei es, daß sie durch diaplazentare Übertragung (38) oder durch Eigensynthese in der Plazenta entstanden waren (ZAPP) (57).

MURALT und Mitarbeiter weisen darauf hin, daß die selbstgebildeten und auch die diaplazentar übertragenen Proteine die gleichen antigenen Determinanten haben wie die entsprechenden Eiweiße des Erwachsenen. β_{2A} -Globuline wurden etwa in der Hälfte der untersuchten Fälle und β_{2M} -Globuline bei 2/3 der untersuchten Feten nachgewiesen, während γ -Globuline bei Feten verschiedenen Alters

gefunden wurden.

β_2 -Globuline wurden von manchen Autoren unmittelbar nach der Geburt nicht nachgewiesen (HITZIG) (18); vielmehr fanden sie erstmals gegen Ende des ersten Trimenons oder zwischen 1 und 6 Monaten (GIEDION und SCHEIDEGGER) (12) nennenswerte β_2 -Globulinkonzentrationen im kindlichen Serum. Die Schwankungen der Konzentrationen sind während des ganzen ersten Jahres jedoch sehr groß, so daß erst gegen Ende der Säuglingszeit regelmäßig β_2 -Globuline gefunden werden.

Nach der Geburt sinkt der Globulinspiegel ab. Nach SCHMIDT (44) vermindert sich der Serum-Eiweiß-Gehalt beim Säugling von der Geburt bis zum Ende des ersten Lebensmonats um 17 % des Ausgangswertes, um dann bis zum Ende des ersten Lebensjahres wieder anzusteigen. Nach Untersuchungen von TREVORROW (53) hatten Säuglinge im Alter von 3 Tagen eine durchschnittliche γ -Globulinkonzentration von 0,93 g %, die nach 1 Monat auf 0,58 g %, nach 2 Monaten auf 0,43 g % und nach 3 Monaten auf 0,42 g % abgesunken war. Die Menge des gesamten zirkulierenden γ -Globulins blieb in den ersten drei Monaten relativ konstant. Hieraus zog TREVORROW den Schluß, daß die Abnahme der

γ -Globulinkonzentration im ersten Lebensvierteljahr eine Folge des anwachsenden Plasmavolumens ist und nicht durch mangelnde γ -Globulinsynthese entsteht. Die quantitativen γ -Globulinbestimmungen von HITZIG ergeben in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur die bekannte Kurve mit dem initialen exponentiellen Abfall der absoluten Konzentration bis zum 2. bis 3. Monat und dem dann einsetzenden langsamen Wiederanstieg (Abbildung 1).

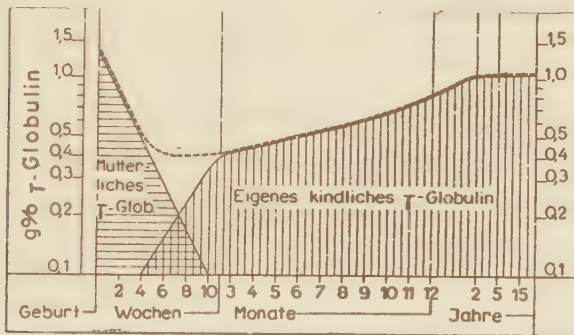


Abb. 1 Das von der Mutter übertragene γ -Globulin wird in Form einer Exponential-Kurve mit einer Halbwertszeit von etwa 20 Tagen abgebaut, während etwa von der 4. Woche an die rasch zunehmende Eigenproduktion am kindlichen γ -Globulin einsetzt (nach HITZIG) (18).

Im Gegensatz zu den γ -Globulinen, die stets diaplazentar übertragen werden, bilden die Isohämagglutinine eine Gruppe von Serumglobulinen, die beim Neugeborenen nicht regelmäßig anzutreffen sind. Einige Autoren (BASSI (1) und HITZIG (20) betonen daher ihre Bedeutung für das experimentelle Studium der Bildung natürlicher Antikörper.

Bei 40 % der Neugeborenen wurden Isoagglutinine im Nabelschnur- und zirkulierenden Blute von JAKOBOWICZ und BRYCE (24) gefunden. Auch DOERR konnte im Serum von Neugeborenen in etwa der Hälfte der Fälle Isoagglutinine nachweisen. YLIRUOKANEN (zit. nach KOERNER und Mitarb.) (28) fand bei Neugeborenen in 53,0 % der Fälle einen Isoantikörpertiter, während CAVAGNINO und GIARDINELLI (5) sogar in 76 % der untersuchten Fälle positiven Titer erhielten.

Nach den Untersuchungen von BASSI an etwa 500 Neugeborenen und Kindern fehlten die Isoagglutinine bei der Geburt fast stets in den Seren der Blutgruppen A und B, häufig in denen der Gruppe O.

Es stellt sich die Frage, ob die Isoagglutinine vom Feten selbst oder von der Mutter gebildet und diaplazentar übertragen worden sind. BASSI ist der Ansicht, daß paradoxe, d.h. von der Mutter stammende Isoagglutinine nur ausnahmsweise vorhanden sind. Desgleichen verneinen MIESCHER und VORLÄNDER (34) eine Durchdringung der Plazenta normalerweise mit der Begründung, es handle sich bei den Isohämagglutininen um Makroglobuline. Von der Molekülgröße macht auch BEICKERT (3) den Durchtritt von Autoantikörpern durch die Plazentarschranke abhängig. Demgegenüber vertritt STEFFAN (48) die Ansicht, daß beim Neugeborenen nachweisbare Agglutinine im allgemeinen von der Mutter stammen, wenn auch die Möglichkeit einer fetalen Bildung nicht ausgeschlossen werden kann.

Auch nach LIEBERG (zit. aus THOMSEN und KETTEL) (51) bildet die Frucht gelegentlich Agglutinin, das im Blute des neugeborenen Kindes meist als Anti-A oder Anti-B-Agglutinin nachgewiesen werden kann. Wenn diese Antikörper im mütterlichen Blute vorhanden sind, ist damit bewiesen, daß sie gebildet sein müssen. Es läßt sich daher annehmen, daß auch bei denjenigen Kindern, bei denen mütterliche und kindliche Agglutinine

übereinstimmen, diese vom Kinde selbst gebildet werden.

Andere Autoren wie JAKOBOWICZ und BRYCE (24), MOSLER (35), KOERNER und Mitarbeiter (28), DOERR, HIRSZFELD (15), JUNGWIRTH (26) lassen die Isoagglutinine des Neugeborenen aus dem Blute der Mutter stammen und durch diaplazentare Passage in die Zirkulation des Fetus gelangen. Dies wird dadurch bewiesen, daß man im Serum von Neugeborenen nie Agglutinine findet, die mit den Erythrozyten der Mutter reagieren würden und daher nur im Fetus entstanden sein könnten.

Die Untersuchungen über die Passage der Antikörper durch die Plazenta in Abhängigkeit von der Blutgruppe der Mutter und der Frucht wurden von HIRSZFELD und ZBOROWSKI im Jahre 1925 vorgenommen und durch THOMSEN und seine Schule sowie durch WIENER bestätigt. Die in NaCl agglutinierenden Antikörper passieren die Plazenta in verschiedener Häufigkeit. Wenn die Mutter und die Frucht der O-Gruppe angehören, findet man die Isoantikörper in Seren der Frucht etwa in 90 %. Falls die Mutter und die Frucht der Gruppe A angehören, stellt man den Übergang der Isoantikörper etwa 10 mal seltener fest. Falls die Mut-

ter und die Frucht der Gruppe B angehören, liegen die Werte dazwischen. Die Ursache dieser auffallenden Selektivität ist unbekannt (HIRSZFELD und Mitarbeiter) (16).

ZUELZER und Mitarbeiter (59) fanden im Nabelschnurblut normaler Kinder in der großen Mehrzahl der Fälle Anti-A und Anti-B Antikörper bei homospezifischen Schwangerschaften (Mutter O - Kind O). Bei den heterospezifischen Schwangerschaften vom Typ O - A und O - B fanden sich im Nabelschnurblut in der Regel nicht die homologen Antikörper, d.h. die antagonistischen Antikörper zu den Blutgruppen des Kindes.

JUNGWIRTH vertritt die Ansicht einer Beziehung des Plazentarübertritts menschlicher Isoantikörper zur Kompatibilität der mütterlichen Blutgruppe. Bei 33 gesunden Müttern der Gruppe O und ihren zugehörigen Kindern wurden Paralleluntersuchungen zum Nachweis von Isoantikörpern gemacht. In 7 blutgruppengleichen Fällen, bei denen die mütterlichen Seren relativ starke Isoantikörper enthielten, konnten alle Antikörpertypen (Hämolysine, Agglutinine, inkomplette und Immunantikörper) in den Nabelschnurbluten nachgewiesen werden. In 10 Fällen, bei denen

die mütterlichen Seren Antikörper von mittlerer Stärke enthielten, waren die Befunde der Nabelschnurblute unterschiedlich. Im allgemeinen wurden die Agglutinin-titer stärker reduziert als jene der korrespondierenden inkompletten Antikörper. Bei Untersuchungen von 16 Fällen mit potentieller Inkompatibilität (13 Kinder der Blutgruppe A und 3 der Gruppe B) konnten in den Seren sämtlicher A-Kinder nur schwache inkomplette Anti-A-Antikörper festgestellt werden.

Bei den Isoagglutininen unterscheidet man komplette und inkomplette. Die kompletten oder bivalenten, Kochsalz -, fröhirmunen Antikörper, auch Agglutinine genannt, agglutinieren entsprechende Erythrozyten, die in NaCl aufgeschwemmt worden sind. Sie sollen die intakte Plazenta nicht passieren können (ihr Molekulargewicht beträgt ca. 930000).

Dagegen können die inkompletten oder univalenten, Albumin-, hyperimmunen Antikörper, auch Glutinine genannt, die Plazenta passieren (Mol. Gewicht ca. 155000). Ihre Entstehung erfolgt im Gegensatz zum frühzeitigen Auftreten der kompletten Antikörper erst in der letzten Zeit der Schwangerschaft. Zur sichtbaren Konglutination

kommt es aber erst bei Anwesenheit eines Kolloids (DAMAROW) (6).

MUNK-ANDERSEN (37) zeigte, daß inkomplette ABO-Antikörper im NaCl-Milieu Erythrozyten agglutinieren nach Zentrifugieren bei 2000 bis 4000 Umdrehungen pro Minute.

Nach HIRSZFELD und DUBISKI (17) bilden Erythrozyten in Anwesenheit inkompletter Antikörper nach Zentrifugieren mit 12000 Touren feste Agglutinate. Zur Erklärung des Phänomens wird die Hypothese aufgestellt, daß die unvollständigen Agglutinine kürzer sind als die Agglutinine und daher die Distanz der in physiologischer NaCl suspendierten Erythrozyten nicht zu überbrücken vermögen.

Durch Untersuchungen der Sera der Mütter und der Neugeborenen in NaCl - und in Dextran - Lösung läßt sich zeigen, daß Normalseren neben den kompletten regelmäßig inkomplette Isoantikörper enthalten. Komplette Antikörper werden nicht als Hyperimmunantikörper gedeutet und bezeichnet (HIRSZFELD und Mitarbeiter) (16.).

Eine enge Beziehung mit den Immunanti-A und

-B - Isoantikörpern spricht JUNGWIRTH den inkompletten Antikörpern ab; denn nach seinen Beobachtungen zeigte es sich, daß der Titerabfall vom mütterlichen zum kindlichen Blut bei den Agglutininen stets stärker ausgeprägt war als bei den inkompletten Antikörpern.

III. Bildung von Isoantikörpern

Schon THOMSEN (49) betrachtete das Entstehen der Agglutinine als einen physiologischen Prozess, der "spontan" abläuft. Diese Ansicht teilt auch DOERR, wenn er die Isoagglutinine des Menschen als Prototyp spontan entstehender Antikörper bezeichnet.

Auch INGALL, BOIVIN u. a. und ARMANQUÉ (zit. nach SCHMIDT) (45) rechnen die Isoagglutinine zu den anscheinend ohne Antigenwirkung im Körper nachweisbaren Antikörpern. Die Entstehung dieser wie auch anderer normaler oder "natürlicher" Antikörper wird auf den immunisatorischen Einfluß heterophiler Antigengemeinschaften im Mikroorganismus zurückgeführt, die nach Besiedlung der Schleimhäute besonders im Darm sich antigen auswirken und ganz allgemein nur die Bildung von Antikörpern gegen solche Antigene anregen,

die in dem betreffenden Körper selbst nicht vorkommen.

Im wesentlichen gibt es, wie SPRINGER (47) zusammenfaßt, über die Entstehung der Isohämagglutinine drei sich gegenüberstehende Auffassungen:

- a) Die Hämagglutinine sind Antikörper, aber ererbt, also Genprodukte.
- b) Die Hämagglutinine werden im Laufe des Lebens wie andere Antikörper als Antwort auf exogene Reize gebildet.
- c) Die Hämagglutinine sind antikörperähnlich, aber keine eigentlichen Antikörper.

Nach Untersuchungen von BÜHLER (zit. nach SPRINGER) und OTTENSÖÖSER und TOBLER (39) müssen äußere Reize für das Erscheinen und die Stärke der Isoagglutinine maßgebend sein, Reize, die möglicherweise schon intrauterin das antikörperbildende System treffen. SPRINGER kommt schließlich zu dem Ergebnis, daß sich in allen Studien mit modernen Methoden der keimfreien Forschung, der Serologie und der Genetik als Ursache nachweisbarer "normaler" Hämagglutinine immunogene Stimulation beweisen oder hochwahrscheinlich hat machen lassen. Ererbt ist die

Fähigkeit, Antikörper zu bilden. Genetische Faktoren dürften bei der Induktion der Antikörpersynthese durch Antigene bedeutungsvoll sein.

Versuche von SPRINGER und Mitarb., PETTENKOFER und Mitarb. stützen die Hypothese von WIENER (1951) und DUPONT (1934), wonach die menschlichen Isoantikörper durch inapparente Stimulierung erworben sein sollen (JUNGWIRTH) (27).

Da *L. bifidus* keine Blutgruppensubstanzen enthält, wohl aber *E. coli* und außerdem nach der Theorie von WIENER die Isoantikörper nicht angeboren sind, sondern auf exogene Antigenreize gebildet werden, nehmen PETTENKOFER, MAASSEN und BICKERICH an, daß die Isoantikörper des Säuglings durch den Kontakt mit *E. coli* im 3. bis 6. Monat entstehen (KOERNER, MAASSEN und PETTENKOFER) (28). Diese Annahme konnte von KOERNER und Mitarbeitern wahrscheinlich gemacht werden.

IV. Die physiologische Entwicklung von Isoantikörpern bei Säuglingen

Der Isoagglutinintiter steigt mit zunehmendem Lebensalter, wobei deutliche zeitliche, interindividuelle und von der Blutgruppenart abhängi-

ge Schwankungen beobachtet wurden (BASSI).

Schon SCHIFF und MENDLOWICZ (43) fanden, daß das Serum neugeborener und junger Säuglinge sehr arm an Agglutininen und auch anderen Antikörpern ist. Erst im Laufe der ersten Lebensmonate und Jahre erreicht der Antikörpergehalt des Serums höhere Werte, nach Art einer "serologischen Reifung".

Der Titer steigt, aber nicht gleich nach der Geburt, sondern fällt zunächst etwas ab. KOERNER, MAASSEN und PETTENKOFER (28) führen die relativ hohen Isoantikörpertiter in den ersten Lebenswochen auf den Übertritt mütterlicher Antikörper zurück, die nach 6 bis 8 Wochen abgebaut werden. Nach SMITH (zit. aus DOERR) nehmen die Isoantikörper, die bei der Geburt vorhanden sind, meist in den ersten 10 Tagen ab, verschwinden in manchen Fällen auch gänzlich und werden durch andere Isoagglutinine ersetzt, welche offenbar der kindliche Organismus selbst produziert. THOMSEN setzt das Intervall, in dem das Serum des Kindes keine Antikörper enthält, in die Zeit von 2 oder 3 Monaten bis etwa 6 Monaten. Danach beginnt die eigene Antikörperproduktion des Kindes.

Nach Untersuchungen von MORVILLES beginnt das Agglutinin sich im 3. bis 6. Monat nach der Geburt zu bilden, um allmählich an Stärke zuzunehmen (zit. aus THOMSEN und KETTEL) (51). Das Auftreten der von den mütterlich verschiedenen Isoagglutininen datiert SCHMIDT (45) in der Regel erst zwischen dem 6. bis 12. Monat.

Bei Untersuchungen von KOERNER und Mitarb. fällt innerhalb der ersten drei Altersgruppen auf, daß bei Säuglingen, die jünger als 1 Monat sind, ein Isoantikörpertiter verhältnismäßig häufiger als bei Säuglingen im Alter von 1 bis 2 Monaten nachgewiesen wird (Abb. 2 und 3). Das Zahlenverhältnis der Säuglinge mit Isoantikörpern zu denen ohne Titer beträgt bei dieser Gruppe 1 : 1,2 (jünger als 1 Monat). Bei Säuglingen der Altersklasse 1 bis 2 Monate beträgt dieses Verhältnis dagegen 1 : 0,53 (Abb. 3). Hier ist der Anteil der Säuglinge, die einen nachweisbaren Isoantikörpertiter haben, viel geringer. Dieser Anteil wird bei der Altersgruppe der 2 bis 2 1/2 Monate alten Säuglinge aber wieder langsam stärker. Zwischen dem 2. und 3. Monat steigt der Anteil der Säuglinge mit Isoantikörpertitern stetig an. Die Befunde sind so zu erklären,

daß im Alter von 2 bis 6 Monaten die eigene Isoantikörperproduktion beim Säugling beginnt.

Die mütterlichen Antikörper sollen bis zu 6 - 8 Wochen nach der Geburt im kindlichen Blut vorhanden sein und erst dann abgebaut werden. Untersuchungen über die Halbwertszeit der γ -Globuline haben Werte von 7 - 14 Tagen ergeben (DIECKMANN, GRUNZE, OEFF und PETTENKOFER, zit. aus KOERNER und Mitarb.). So ist die Häufigkeit von relativ hohen Titerwerten in den ersten Lebenswochen verständlich.

Nach KÖRVER (29) fällt der Gehalt des Serums an γ -Globulinen in den ersten Wochen nach der Geburt stark ab und steigt langsam wieder an.

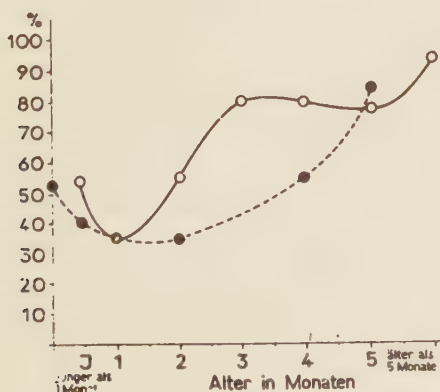


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Säuglinge mit Isoantikörpern nach Lebensmonaten (gestrichelt: Werte nach YLIRUOKANEN) (nach KOERNER und Mitarbeitern)

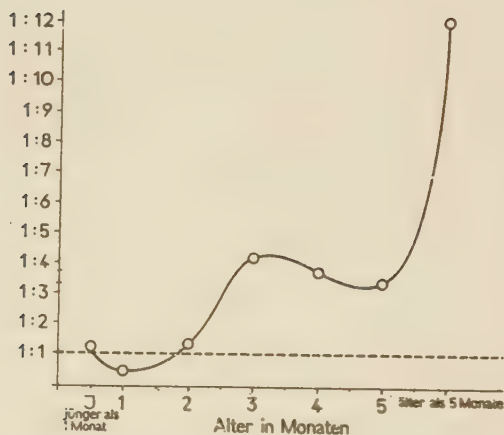


Abb. 3: Verhältnis der Säuglinge mit Antikörpern zu denen ohne Antikörper (nach KOERNER und Mitarbeitern)

Die in Abb. 2 dargestellten Befunde entsprechen der allgemeinen Ansicht, daß die Produktion von Isoantikörpern beim Säugling zwischen dem 3. und 6. Monat beginnt. YLIRUOKANEN (zit. aus KOERNER und Mitarb.) fand beim Neugeborenen in 53,0 %, bei Säuglingen im Alter bis zu 1 Monat in 40,0 % der Fälle einen Isoantikörpertiter.

Dieser Prozentsatz verringert sich zwischen dem 1. und 2. Lebensmonat auf 35,0 %, bleibt bis zum 4. Monat relativ konstant und steigt bis auf 55,0 % an. Bei Säuglingen im Alter von 5 - 6 Monaten betrug der Prozentsatz des Nachweises von Isoantikörpern 85,0 %.

Bei den Untersuchungen von KOERNER und Mitarb. fanden sich bei Säuglingen unter 1 Monat in 54,5 % der Fälle Isoantikörper, im 2. Lebensmonat waren zu 34,5 %, im 3. Lebensmonat zu 56,0 %, im 4. Lebensmonat zu 80,5 %, im 5. Lebensmonat zu 79,0 %, im 6. Lebensmonat zu 77,7 % und bei Säuglingen, die älter als 6 Monate alt waren, zu 92,3 % Isoantikörper nachweisbar. In den Untersuchungsreihen von YLIRUOKANEN sowie KOERNER und Mitarb. verhielt sich der Isoantikörperanstieg im wesentlichen gleich. Bei dem Material von KOERNER erfolgte die Isoantikörperbildung aber vom 2. Lebensmonat an schneller und erreichte höhere Titerwerte (Abb. 2 und 3). (Diese Tatsache ist aber durch die unter "Material und Methodik" beschriebenen besonderen Verhältnisse bei Kindern in klinischer Behandlung zu erklären.)

Es scheint nach den Befunden von KOERNER und Mitarb. und nach den Ergebnissen der übrigen Autoren unwahrscheinlich, daß OROZCO und VAZQUEZ in einigen Fällen schon bei 9 Tagen alten Säuglingen von ihnen selbst gebildete Isoantikörper fanden und daß 23 Tage post partum alle Säuglinge eigene Isoantikörper aufwiesen. Vielmehr scheint die Bildung von Isoantikörpern im 2. Monat einzusetzen.

Untersuchungen über die Agglutinintiter in verschiedenen Altersklassen liegen von THOMSEN und KETTEL (51) vor. Die Bestimmung des Agglutinititers wurde jedoch erst bei 1/2Jährigen begonnen, da die Autoren der Ansicht waren, man könne vor dieser Zeit nicht sicher sein, daß das Agglutinin Eigenagglutinin des Kindes ist.

Übersichtstabelle für die Mittelwerte der
Agglutininintiter in Abhängigkeit vom Alter
(nach THOMSEN und KETTEL)

Altersklasse	1/2 — 1	1 — 2
O $\bar{\alpha}$	1 : 27	1 : 130
O β	1 : 17	1 : 69
A β	1 : 18	1 : 55
B $\bar{\alpha}$	1 : 31	1 : 142

Tabelle 2:

In der Tabelle sind die Mittelwerte für jedes der 4 Agglutinine in den untersuchten Altersklassen aufgeführt.

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Agglutinin nach Vollendung des 1. Lebensjahres steigt, und in der Altersklasse 1 - 2 Jahre eine verhältnismäßig beträchtliche Höhe erreicht (das Maximum wird in der Altersstufe 5 - 10 Jahre erreicht).

Wie wir im weiteren sehen werden, hängt der Isoagglutininintiter nicht allein vom Alter, sondern auch von der Blutgruppe des Individuums ab. Über die Agglutinationstiter und die Art ihrer Verteilung innerhalb der Variationsbreite gibt die folgende Tabelle von SCHIFF und MENDLOWICZ (43) Aufschluß:

Endtiter	Absolute Zahlen				In Prozenten			
	Gruppe I O		Gruppe II A	Gruppe III B	Gruppe I O		Gruppe II A	Gruppe III B
	α	β	β	α	α	β	β	α
1/16	—	—	2	1	—	—	2,9	2,9
1/32	1	4	1	1	0,8	7,3	1,5	2,9
1/64	14	15	9	2	11,8	27,3	13,2	5,9
1/128	21	14	15	10	17	25,4	22,1	29,4
1/256	42	11	15	9	35,6	20,0	22,1	26,5
1/512	23	8	15	6	19,5	14,6	22,1	17,6
1/1024	16	3	11	5	13,4	5,4	16,1	14,7
1/2048	1	—	—	—	0,8	—	—	—
Gesamtzahl	118	55	68	34	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabelle 3: Übersicht über die erreichten Endtiter bei 220 Personen, gegliedert nach den Blutgruppen. Die Zusammenstellung macht deutlich, daß gleichnamige Agglutinine in Abhängigkeit von der Blutgruppe des Trägers verschieden hohe Endtiter erreichen. Die Isoagglutinine von 118 Personen der Gruppe I ($O\alpha\beta$), 68 Personen der Gruppe II ($A\beta$) und 34 Personen der Gruppe III ($B\alpha$) wurden gegenüber den Blutkörperchen je einer konstanten Testperson A bzw. B ausgewertet.

Betrachten wir die Tabelle im einzelnen, so sehen wir, daß weder die gleichnamigen Antikörper der verschiedenen Blutgruppen, noch auch die Agglutinine Anti-A und Anti-B unter sich völlig übereinstimmende Kurven ergeben. Es lassen sich vielmehr folgende Schlußfolgerungen ziehen:

a) Die gleichnamigen Agglutinine verschiedener Gruppen

Das Agglutinin α -(I) hat den Gipfel der Kurve bei $1/256$, das Agglutinin α -(III) bei $1/128$. Die Kurve des isolierten Agglutinin $\bar{\alpha}$ -(III) ist also geringfügig nach der Seite der niedrigen Endtiter verschoben.

Für β ergibt sich auffallenderweise ein umgekehrtes Verhalten. Hier ist das mit α gepaarte Agglutinin β (I) im Durchschnitt etwas schwächer als das isolierte Agglutinin β (II). Man glaubt nicht, daß es sich hier um ein zufälliges Verhalten handelt, insbesondere nicht bei dem Agglutinin α ; denn es entspricht dem Eindruck, den man an einem sehr großen Material ohne besondere Auswertung gewinnen konnte, daß die Sera der Gruppe I ein besonders wirksames α -Agglutinin enthalten.

Auch die Zahlenwerte, die HIRSZFELD und ZBOROWSKI aus dem Retroplazentarblut von Müttern der Blutgruppe B gewonnen haben, lassen für das Agglutinin α (III) besonders niedrige Titer erkennen.

b) Vergleich der Agglutinine α und β

Die Endtiter für die Agglutinine α und β sind in der nun folgenden Tabelle wiedergegeben. Man hat hier die gleichnamigen Agglutinine ohne Rücksicht auf die Blutgruppe zusammengefaßt.

Endtiter	Zahl der untersuchten Personen			
	absolut		in Prozenten	
	Agglutinin		Agglutinin	
	α	β	α	β
1/ 16	1	2	0,7	1,6
1/ 32	2	5	1,9	4,1
1/ 64	16	24	10,2	19,6
1/ 128	31	29	20,3	23,6
1/ 256	51	26	33,6	21,1
1/ 512	29	23	19,0	18,5
1/1024	21	14	14,0	11,9
1/2048	1	-	0,7	-
Gesamtzahl	152	123	100,0	100,0

Tabelle 4: Endtiter gleichnamiger Agglutinine α (I + III) und β (I + II) ohne Rücksicht auf die Blutgruppen

Die Prozentwerte der Tabelle sind der besseren Übersicht halber in der Kurve graphisch dargestellt. Die Kurve für α verläuft einigermaßen gleichmäßig mit einem Gipfel bei $1/256$. Die Kurve für β hat einen sehr breiten Gipfel und ihr Maximum bei $1/128$.

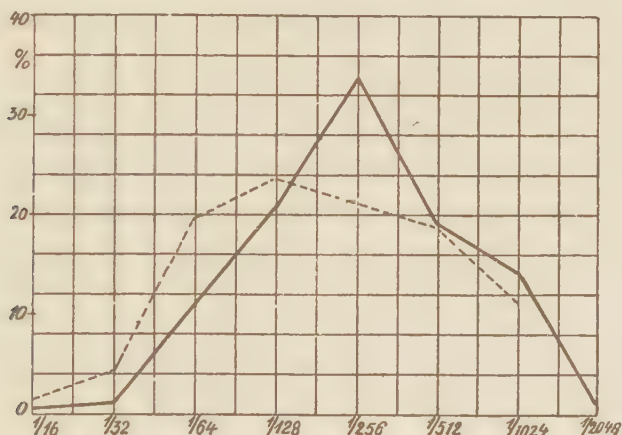


Abb. 4: Frequenzkurve für die Endtiter der Isoagglutinine α (—) der Blutgruppen I und III und β (---) der Blutgruppen I und II nach den Prozentzahlen d. Tab

Aufgrund ihrer Ergebnisse kommen SCHIFF und MENDLOWICZ zu dem Schluß, daß - abgesehen von der Ungleichheit des Verlaufs - das Agglutinin α im Durchschnitt etwas stärker wirkt als das Agglutinin β . Diese Feststellung läßt sich aber nicht verallgemeinern; denn sie gilt zunächst

nur für die hierbei verwendeten Testblutkörperchen.

Bei Auswahl anderer Blutkörperchen wäre es zu erwarten, daß die Blutkörperchen A empfindlicher wären als die Blutkörperchen B. Berücksichtige man die Relativität der Testobjekte, so erkenne man, daß es ganz willkürlich sei, das System A - α mit dem System B - β seiner Stärke nach zu vergleichen. Angaben, wie man sie in der Literatur finde, daß das Agglutinin α im allgemeinen kräftiger wirke als das Agglutinin β , mögen zufällige Versuchsbefunde ausdrücken, haben aber keine allgemeine Gültigkeit und streng genommen überhaupt keinen Sinn (SCHIFF und MENDLOWICZ) (43).

c) Vergleich der Agglutinine α und β unter Berücksichtigung der Blutgruppen

Die diesbezüglichen Kurven lassen erkennen, daß der Unterschied zwischen α und β - wie ihn die aufgezeichnete Kurve zeigte - lediglich auf dem Verhalten der Agglutinine der Gruppe I beruht. Der Gipfel der α (I) Kurve liegt bei $1/256$, der der β - (I) Kurve bei $1/64$.

Im Gegensatz zu den höchsten Titern der paarigen Agglutinine stehen die Kurven der isoliert auf-

tretenden Agglutinine der Gruppen II und III. Diese Kurven decken sich soweit, wie man das bei der geringen Anzahl der untersuchten Personen erwarten darf. Das geringe Überwiegen der β Agglutinine bei den höheren Titerwerten gegenüber den α -Agglutininen stellt nach Meinung der Autoren in den Gruppen der isoliert auftretenden Agglutinine (II, III) keinen echten Unterschied dar.

d) Korrelation zwischen α (I) und β (I) beim einzelnen Serum

Sera mit starkem Anti-A wirken im allgemeinen auch kräftig gegenüber B, Sera mit schwachem Anti-A enthalten auch ein schwaches Anti-B (SCHIFF und MENDLOWICZ).

Mit der Abhängigkeit des Isoagglutinintiters von der Blutgruppe haben sich auch THOMSEN und KETTEL (51) eingehend befaßt. Für die Altersstufe der 1/2- bis 1Jährigen fanden sie bei 114 Fällen folgende Werte:

Isoantikörpertiter bei der Blutgruppe O Anti-A 1 : 32, Anti B 1: 16, bei der Blutgruppe A

Anti-B 1 : 8, bei der Blutgruppe B Anti-A 1 : 16 bis 1 : 32. Die Befunde von KOERNER und Mitarb. sind in dieser Altersklasse mit diesen Werten vereinbar. Für die Altersstufe 1 bis 2 Jahre fanden sie bei 106 Individuen folgende Werte: Isoantikörpertiter bei der Blutgruppe O Anti-A 1 : 128, Anti-B 1 : 64, bei der Blutgruppe A Anti-B 1 : 32, bei der Blutgruppe B Anti-A 1 : 64. Die höchsten in der Altersklasse der 1/2- bis 1Jährigen ermittelten Titer waren in der O-Gruppe 1 : 128 für Anti-A und Anti-B Agglutinin sowie in der A-Gruppe für Anti-B. Als höchster Titer für Anti-A in der B-Gruppe wurde 1 : 64 ermittelt, was jedoch auf Zufall beruhen mag, da das Agglutinin dieser Gruppe sich sonst durch relative Höhe auszeichnet. Nicht selten wurde nur das eine Agglutinin in der O-Gruppe entwickelt gefunden, und zwar stets Anti-A, während Anti-B noch nicht zur Entwicklung gelangt war. Solche Individuen sind anscheinend Vertreter eines abnormen Typus, denn nach den Blutkörperchen gehört das Individuum zur O-Gruppe, während es nach dem Agglutinin anscheinend zur B-Gruppe zählt.

Durchwegs ergibt sich, daß Anti-B in der A-Gruppe etwas höher ist als in der O-Gruppe, während es

bei einem Vergleich zwischen Anti-A in der O-Gruppe und in der B-Gruppe eher umgekehrt ist; der Unterschied ist freilich nicht so groß, als daß er nicht auf Zufall beruhen könnte. Es muß jedoch betont werden, daß SCHIFF und MENDLOWICZ in ihrem Material genau dasselbe Verhalten ermittelten.

Daß die beiden Kurven für Anti-A (in der O- und B-Gruppe) nicht wenig höher liegen als die Kurven für Anti-B, betrachten THOMSEN und KETTEL - im Gegensatz zu SCHIFF und MENDLOWICZ - als den Ausdruck für konstante Verhältnisse. Da der Empfindlichkeitsgrad der Blutkörperchen der allermeisten (etwa 85 %) Individuen innerhalb der A-Gruppe nahezu der nämliche ist, kann man ruhig sagen, das A-Agglutinin wirkt im allgemeinen kräftiger als das B-Agglutinin. Das gibt sich zu erkennen in den Kurven, die, wenn man vorzugsweise A-Blutkörperchen von ungewöhnlich niederem und B-Blutkörperchen von ungewöhnlich hohem Empfindlichkeitsgrad (als innerhalb der etwa 15 %, die nach der Untersuchung von THOMSEN und KETTEL wesentlich von der Durchschnittsempfindlichkeit abweichen) ausgewählt hätte, in demselben Niveau gelegen hätten.

Andererseits ist es natürlich unmöglich zu entscheiden, ob die Wirkung der β -Sera, die durchwegs geringer ist als die der α -Sera, in Eigentümlichkeiten beim Serum oder bei den Blutkörperchen zu suchen ist; das ist aber für die Befunde, die man gerade im allgemeinen erheben wird, ohne Belang. Ebenso wie SCHIFF und MENDLOWICZ haben auch THOMSEN und KETTEL eine Korrelation zwischen den Titern des α und β -Agglutinins im O-Serum ermittelt. Es kommt zwar auch, obwohl sehr selten, vor, daß man das eine stark und das andere schwach findet; ebenso selten sind Fälle von höherem Titer des β - als des α -Agglutinins im O-Serum.

Getestet auf der Basis eines minimalen Titters von 64 gab es bei Untersuchungen von FARR (9) 161 hohe Agglutinintiter bei 4161 A-Seren (4 %) und 136 bei 831 B-Seren (16 %).

Die Titer von Anti-A und Anti-B Isoagglutininen wurden von ICHIKAWA (25) gemessen in dem Serum von 47 der Gruppe O, 47 der Gruppe A und 47 Blutspendern der Gruppe B. Man fand, daß die Titer beider Agglutinine in der O-Gruppe höher waren als in den Gruppen A und B.

Die Auswertung der von SCHIFF und MENDLOWICZ ermittelten Agglutinintiter nach dem Geschlecht ließ eine Beziehung zur Titerhöhe nicht erkennen. Auch THOMSEN und KETTEL konnten eine Korrelation zwischen Titerhöhe und Geschlecht der Probanden nicht feststellen. Demgegenüber fanden VILLALOBOS CAPRILES und QUIJADA (54), daß der Agglutinations-titer von Anti-B-Agglutinin bei Personen der A-Blutgruppe bei Männern höher ist als bei Frauen. Der Agglutinationstiter von Anti-A Agglutinin bei Personen der B-Blutgruppe ist jedoch nach ihren Ergebnissen höher bei Frauen als bei Männern. Anti-A-Agglutinin wirkt stärker als Anti-B-Agglutinin bei Personen der O-Blutgruppe beiderlei Geschlechts.

V. Abweichungen von der Norm

Bei fortlaufenden Untersuchungen zwecks Blutgruppenbestimmungen fand FISCHER (11), daß zu verschiedenen Zeiten gewonnene Testseren von ein und demselben Individuum erhebliche Unterschiede in ihrer Wirksamkeit aufweisen. Das Serum des gleichen Spenders besaß einmal einen hohen Agglutiningehalt und zeigte die Isoagglutinine schnell an; ein anderes Mal dagegen war die agglutininieren-

de Wirkung eine erheblich geringere, trotz absolut gleicher Gewinnungstechnik. Die Schwankungen kommen häufiger und intensiver in der Wirksamkeit des Agglutinins β zum Ausdruck, während das Agglutinin α seltener und dann meist schwächere Unterschiede aufweist.

Das konnte auch WELCKER (55) bestätigen, der die Ursache der Abschwächung offensichtlich nur in einer Einwirkung von außen sah. Eine allgemeine Verminderung des Agglutinationsvermögens der Seren gegenüber den Vortagen beobachtete er besonders dann, wenn sich das Wetter in entscheidender Weise änderte, d.h. an den Tagen, an denen eine Schönwetterperiode zu Ende ging, vor allem aber, wenn Gewitter auftraten. Wie bei FISCHER wurden am stärksten die β -Agglutinine beeinflusst, während die α -Agglutinine meist wenig, manchmal auch garnicht in Mitleidenschaft gezogen waren.

Weniger auf Schwankungen innerhalb der Blutgruppen als auf eine Saisonabhängigkeit der Isoantikörper geben STONE und SHAW (46) ein, die entdeckten, daß die höchsten Titer (1 : 512) in den Monaten Juli und August auftraten. Im folgenden

Vierteljahr sinken die Titerwerte langsam auf 1 : 64 ab. Sie erreichen ihren Tiefpunkt mit 1 : 16 in den Monaten Februar bis Juni.

Ähnliche Feststellungen traf auch WILDFÜHR (56) insofern, als der Titer in vielen Fällen regelmäßig in jedem Frühjahr und - wenn auch in geringerem Maße - im Herbst physiologische Schwankungen bis nicht selten zu drei Stufen aufwies. Diese Frühjahrs- und Herbstschwankungen des Isoagglutinintiters waren vorübergehend und glichen sich wieder aus.

Bei längerer Beobachtungszeit zeigte der Isoagglutinintiter bei einem Teil der untersuchten Fälle noch andere, ebenfalls meistens vorübergehende Schwankungen von zwei Stufen und höher, die außerhalb jeder jahreszeitlichen Beeinflussung lagen. Diese Schwankungen traten unregelmäßig unter normalen Lebensbedingungen auf und standen durchaus nicht mit irgendwelchen nachweisbaren direkten äußeren Einwirkungen auf den Organismus in Beziehung. WILDFÜHR bezeichnet daher Isoagglutinintiter mit solcher Verlaufsform als labil.

Bei dem anderen Teil der untersuchten Personen

verhielt sich der Titer - abgesehen von den jahreszeitlichen Schwankungen - fast gleichmäßig, d.h. es traten entweder keine nachweisbaren Veränderungen in der Titerhöhe oder höchstens Schwankungen bis zu einer Stufe auf. Isoagglutininintiter mit dieser Verlaufsform bezeichnete WILDFÜHR als konstant.

Da dieses verschiedene Verhalten des Isoagglutininintiters nicht als jeweils einmaliger und zufälliger Untersuchungsbefund erhoben wurde, sondern bei denselben Personen wiederholt, und zwar in gleicher Verlaufsform nachgewiesen werden konnte, ist die Annahme, daß das verschiedene Verhalten des Isoagglutininintiters in der Konstitution des Organismus begründet liegt, naheliegend. Die oben erwähnten jahreszeitlichen Schwankungen des Isoagglutininintiters fanden sich sowohl bei den labilen als auch bei den konstanten Titern.

OTTENSOOSER und TOBLER zogen aus ihren Untersuchungen an eineiigen Drillingen den Schluß, daß diese Agglutinine nicht nur während ihres Bestehens Schwankungen aufweisen, sondern daß sie schon während der Entstehung feinsten, ja un-

merklichen Umwelteinflüssen unterworfen sind.

Damit ist schon die Grundlage zur Annahme von THOMSEN (50) gegeben, der Gruppen, denen ein Agglutinin (α oder β) fehlte, als defekt bezeichnete. Durch Untersuchungen der betreffenden Familie versuchte er festzustellen, ob der Defekt im Agglutinin- oder im Rezeptorenmangel begründet war. Die Familienuntersuchungen sprachen jedoch in hohem Grade dafür, daß es sich um Agglutininmangel und nicht um einen Rezeptorenmangel gehandelt hat.

In späteren Untersuchungen haben THOMSEN und KETTEL sowohl in hohen Altersklassen wie in der Altersstufe der 1/2- bis 1Jährigen vereinzelte Individuen ermittelt, die einen totalen Mangel an einem der Gruppe gemäß zu erwartenden Agglutinin hatten oder nur ganz niedrige Titer aufwiesen. Für die Existenz einer individuellen Variabilität der Agglutininproduktion spricht die Tatsache, daß man auch in den jugendlichen Altersklassen, in denen der durchschnittliche Agglutinititer den Höhepunkt erreicht, einzelne Individuen mit niedrigem Titer findet (1 : 4, 8 oder 16).

Zur Klärung der Frage, inwieweit sich starke, für einen Organismus ungewohnte körperliche Anstrengungen auf den Isoagglutinin Spiegel auswirken, hat WILDFÜHR systematische Untersuchungen ausgeführt. Diese erstrecken sich auf insgesamt 102 ausnahmslos männliche Personen im Alter von 17 bis 35 Jahren.

Bei allen Personen, deren Isoagglutinin Spiegel labil war, d.h. die bereits während der Vorperiode in Ruhe Titterschwankungen von mehr als einer Stufe aufwiesen und den meisten Personen mit konstantem Titer (Titterschwankung unter normalen Bedingungen betrug höchstens 1 Stufe) war eine deutliche Abnahme des Isoagglutiningehaltes als Reaktion auf ausgeführte Marschleistungen festzustellen. Der Titerverlust war in den meisten Fällen vorübergehend.

Eine allgemeine Titerabnahme wurde u.a. von SCHMIDT in der Nachkriegszeit 1945 - 47 in Deutschland beobachtet und mit unzureichender Ernährung begründet. Auch die allgemein geschwächte Immunitätslage dürfte dazu beigetragen haben, da nach den Ergebnissen von WILDFÜHR hierdurch Veränderungen der Titerhöhe hervorgerufen werden können.

Die Tatsache, daß er nach einer aktiven Typhusschutzimpfung gleichzeitig mit dem Auftreten eines positiven Widal's einen Anstieg des Isoagglutinin-titers feststellen konnte, veranlaßte ihn, Versuche über das Verhalten des Isoagglutinititers nach aktiver Immunisierung durchzuführen. Es zeigte sich, daß aktive Schutzimpfungen den Isoagglutinititer im Sinne einer Steigerung beeinflussen können. Neben Titersteigerungen von einer Stufe kamen solche mit zwei bis drei Stufen und mehr vor. Eine Beeinflussung des Titers konnte in fast der Hälfte aller untersuchten Fälle nachgewiesen werden, während die durch die Immunisierung bedingten spezifischen Antikörper in fast 90 % auftraten. Probanden mit erhöhtem Isoagglutinititer hatten stets auch spezifische Antikörper entwickelt.

Jedoch stehen Erhöhung des Isoagglutiningehaltes und Menge der gebildeten spezifischen Antikörper in keinem konstanten Verhältnis. Auch hatten verschiedene Impfstoffe unterschiedliche Wirkungen auf die Höhe des Isoagglutininpiegels. Bei den von WILDFÜHR durchgeführten Versuchen bewirkte die Diphtherieschutzimpfung die geringsten Titererhöhungen.

Auch SCHMIDT (45) sah gelegentlich eine Steigerung des Anti-A-Titers als Folge der Diphtherieschutzimpfung.

Der Effekt der Immunisierung auf die Isoagglutininbildung läßt die Frage stellen, inwieweit sich Erkrankungen auf den Isoantikörpertiter auswirken. Angeregt durch die Verminderung normaler Serumantikörper bei Leukämiekranken untersuchten bereits SCHIFF und MENDLOWICZ sowie HÖLSCHER das Verhalten der normalen Antikörper im Verlaufe chronischer Infektionen.

Bei den Leukämiekranken waren gar nicht selten so schwache Werte vorhanden, wie sie bei dem Vergleichsmaterial (Sera Nicht-Leukämiekranker) überhaupt nicht beobachtet werden konnten. Für die Vergleichssera gab es eine Variationsbreite der Agglutinintiter von $1/16$ bis $1/2048$, bei den Leukämiekranken dagegen kamen auch Endtiter unter $1/16$ relativ häufig vor. Titerwerte von $1/1$ bis $1/16$ einschließlich fand man hier bei der Hälfte der 42 untersuchten Agglutinine, während bei dem Vergleichsmaterial von 275 Agglutininen nur 3 so schwach agglutinierten.

HÖLSCHER (22) suchte die Frage zu klären, ob der

Blutgruppentiter in Fällen chronisch fortschreitender Tuberkulose deutliche Abweichungen von der Norm zeigt. Er kam zu dem Ergebnis, daß der Isoagglutiningehalt bei fortgeschrittener Tuberkulose deutlich herabgesetzt ist. Weiter ergaben sich bei allgemein geringerer Titerhöhe für die Anti-A-Agglutinine höhere Werte als für Anti-B-Agglutinine. In Analogie zu den Verhältnissen beim Gesunden erwiesen sich jedoch auch hierbei die Titer für Anti-A höher als für Anti-B.

Bei anderen Erkrankungen fanden THOMSEN und KETTEL keine nachweisbare Abhängigkeit der Isoantikörpertiter vom Krankheitsverlauf. Sie halten es daher für gerechtfertigt, von der Voraussetzung auszugehen, daß interkurrente Krankheiten den Agglutinintiter nicht unmittelbar verändern. Bei Untersuchungen an etwa 100 Individuen mit Arteriosklerose verschiedenen Grades und dadurch bedingten Krankheitssymptomen war es nicht gelungen, Titer zu finden, die von denen der entsprechenden Altersklasse erheblich abwichen.

In Ergänzung zu diesen Ergebnissen ist in den letzten drei Jahrzehnten wiederholt das Verhalten vor Isoagglutininen und Infektionsantikörpern

in Abhängigkeit von verschiedenen Krankheiten untersucht worden. So beobachteten HOCKERTS und STRÖDER (21) bei Diphtherie mit verschieden schwerem Krankheitsverlauf die Isohämagglutinationskonzentration. Die Tatsache, daß bei den toxischen Diphtherieformen im Krankheitsbeginn die Isohämagglutinationskonzentration erheblich niedriger liegt als beim übrigen Untersuchungsgut, bezeichneten HOCKERTS und STRÖDER als "initialen Isohämagglutinationssturz". Der Sturz bezieht sich auf beide, Anti-A- und Anti-B-, Agglutinine.

POTHMANN und GRÜN (41) kommen nach ihren Untersuchungen an 68 Patienten mit tuberkulöser Meningitis bzw. Miliartuberkulose zu dem Ergebnis, daß hierbei ebenfalls Isoagglutinininstürze auftreten, wie sie von STRÖDER (21), bei der toxischen Diphtherie als charakteristisch beschrieben wurden. Weiter besteht bei schwerkranken Patienten eine weitgehende Übereinstimmung zwischen dem Grad der Erkrankung und dem Verhalten der Isoagglutinine. Patienten in gutem Allgemeinzustand, die an Meningitis oder Miliartuberkulose litten, hatten größtenteils normale Agglutinationstiter. Die Verminderung der Isoagglutinine muß daher nicht als spezifisches

Symptom einer bestimmten Erkrankung, sondern allgemein als eine Erschöpfung der Abwehrfunktionen bei hochgradig toxischen oder konsumierenden Krankheitsformen gewertet werden, was den diagnostischen Wert einschränkt.

Weitere Untersuchungen von GRÜN und POTHMANN (14) über Wirkung von Toxinen auf die Hämagglutination wurden mit Diphtherie-, Tetanus- und Botulinus-toxin sowie Tuberkulinum "Koch" durchgeführt. In-vitro mußte eine Schädigung der Agglutinine des Serums durch Toxin angenommen werden, die sich in einer deutlichen Titer senkung zeigte. Diese ist jedoch nach GRÜN und POTHMANN nicht durch das Toxin, sondern durch Begleitsubstanzen wie Bouillon oder Glyzerin bedingt.

Anknüpfend an Untersuchungen über die Isoagglutininbildung untersuchte KORINTH (31) Fälle von Polycythaemia vera. Es zeigte sich, daß hier die Isoagglutininbildung ebenfalls beeinträchtigt ist, wenn auch nicht in so intensivem Maße wie bei der Leukämie.

LUCIANI und MASSEI (32) beobachteten die Isoagglutinin titer während und nach der Krankheit

bei 26 Personen, die von verschiedenen Infektionskrankheiten befallen wurden. Sie konnten nachweisen, daß der Titer während des Voranschreitens der Krankheit und besonders während der ernstesten Periode höher ist als während der Genesung. Nach Ansicht der Autoren ist eine verminderte Produktion von Isoantikörpern zur Zeit der bevorzugten Bildung antiinfektiöser Antikörper anzunehmen.

Neben der immunbiologischen müssen sicherlich auch innersekretorische Vorgänge bei der Beeinflussung des Agglutinationstiters mit in Betracht gezogen werden. Ergebnisse von FISCHER (11) zeigen, daß der Isoagglutinationstiter und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit während der Menstruationsperiode zeitlich zusammenfallenden Schwankungen unterworfen sein können.

VI. Die Beziehungen zwischen Isoantikörpern und humoraler Infektabwehr

Patienten mit Paraproteinämien, wie z.B. beim Krankheitsbild des multiplen Myeloms, kommen oft zuerst mit den Symptomen vermehrter Infektanfälligkeit und Immunparalyse (LOWSON und ZINNE-MAN zit. aus GIEDION und SCHEIDEGGER) (12) zum

Arzt, wobei auch progressives Verschwinden der Isoagglutinine beobachtet wurde. Eine Verkopplung von humoraler Infektabwehr und Isoagglutininen wurde erstmals im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der kongenitalen Agammaglobulinämie insofern festgestellt, als ein Mangel an Isoagglutininen bei Agammaglobulinämie fast regelmäßig nachzuweisen ist (KOLTAY und Mitarb.) (30).

Der Terminus Agammaglobulinämie beschreibt nur einen nicht einmal notwendigen Laboratoriumsbefund, der zur Ätiologie des Mangelzustandes in keiner Beziehung steht. Deshalb wird heute allgemein die Bezeichnung Antikörpermangelsyndrom (AMS) verwendet.

Es handelt sich um ein Syndrom mit sehr verschiedener Ätiologie. Für die gesteigerte Infektanfälligkeit der Patienten ist der Mangel an Gammaglobulin nicht so sehr entscheidend wie die Unfähigkeit, spezifische Antikörper zu bilden. Es sind inzwischen eine Reihe von Fällen mit A- bzw. Hypogammaglobulinämie bekannt geworden, bei denen keine Störung der Antikörperbildung zu beobachten war. Umgekehrt gibt es Fälle mit völlig normalem γ -Globulinspiegel im Serum,

die aber durch eine totale oder partielle Unfähigkeit zur Antikörperbildung charakterisiert sind. (MÜLLER) (36).

Die Bedeutung des Zusammenhanges von Isoagglutinin- und Antikörperbildung im Rahmen des AMS wird in der Literatur häufig hervorgehoben. So konnte GOOD (13) an jedem der im Laboratorium untersuchten agammaglobulinämischen Patienten einen starken Antikörperbildungsdefekt nachweisen, der sich u.a. auch im Fehlen von "natürlichen" Isohämagglutininen bemerkbar machte. Bei diesen Patienten, die Blutgruppe A, B, O oder AB angehörten, fehlten entweder die Isohämagglutinine vollständig, oder es waren nur Titer, die weit unter den Normwerten lagen, vorhanden.

KOLTAY und Mitarb. (30) beschreiben den Krankheitsverlauf eines 4 Jahre alten agammaglobulinämischen Kindes, das seit dem 8. Lebensmonat fortlaufend beobachtet wurde. Sie halten diesen Fall, bei dem durch eingehende immunologische und immunochemische Untersuchungen ein fast völliger Mangel an γ -Globulin und zirkulierenden Antikörpern nachgewiesen werden konnte, für eine kongenitale Agammaglobulinämie (Typ Bruton).

Die 2 - 5 Tage nach den γ -Globulin-Injektionen zahlreich vorhandenen Antikörper waren einige Wochen nach der Injektion nicht mehr nachweisbar. Iso- und Heteroagglutinine waren nach Bluttransfusionen stets vorhanden, während nach der Injektion von Gammaglobulinen diese selbst dann nicht nachgewiesen werden konnten, wenn man zum Nachweis die indirekte Antiglobulinreaktion anwendete. Die γ -Globulinfraktion beherbergt nämlich nur einen geringen Anteil der Iso- und Heteroagglutinine.

Im Serum von Patienten mit AMS bei Lymphadenosen sind keine oder nur Spuren von humoralen Antikörpern nachzuweisen. Ebenso fehlen in Korrespondenz hierzu immunophoretisch die Isoagglutinine ganz oder teilweise (BARANDUN und Mitarb.) (1).

Auch bei den kongenitalen Formen des AMS mit und ohne Lymphopenie sind bei der überwiegenden Anzahl der Patienten die Isoagglutinine vermindert oder fehlen vollständig.

Beim normogammaglobulinämischen AMS, einer Spielform des oben beschriebenen Typs, konnten

ebenfalls Isoagglutinine entweder überhaupt nicht oder nur in Spuren nachgewiesen werden. (BARANDUN und Mitarb.)

Zwei erwachsene Patienten mit Paraproteinämie als Ursache für eine abnorme Infektanfälligkeit waren auch nach wiederholten immunisatorischen Reizen nicht in der Lage, faßbare humorale Antikörper zu bilden. In einem Falle fehlten auch die Isoagglutinine vollständig, während sie beim zweiten Patienten noch bis zu einem Titer von 1 : 4 nachweisbar waren.

Bei einem von drei Patienten mit AMS bei der Nephrose waren Isoagglutinine im Serum ebenfalls nur in Spuren vorhanden.

Im Serumelektrophoresediagramm eines einjährigen Kindes mit AMS, das an einem schweren bakteriellen Infekt erkrankt war, fehlten neben γ -Globulinen auch die Isoagglutinine (TOBLER) (52). Immuno-phoretisch ließen sich in allen genannten Fällen Defekte in der Darstellung von β_{2A} und β_{2M} nachweisen.

Daraus läßt sich eine Beziehung der Isoagglutinine zu den Immunglobulinen unschwer ersehen. Als

Immunglobuline bezeichnen wir Serumglobuline, welche Antikörper-Spezifität aufweisen. Diese Globuline verhalten sich elektrophoretisch wie die γ oder β -Globuline. Der langsam wandernde Anteil der β -Globulin-Fraktion, die sog. β_2 -Globuline und die γ -Globuline lassen sich in der Immunelektrophorese nach GRABAR-WILLIAMS (zit. aus BARANDUN und Mitarb.) in drei antigenanalytisch differente Fraktionen auftrennen, die als β_{2A} , β_{2M} und γ bezeichnet wurden und nahe verwandte Proteine sind. Auf Grund ihrer Löslichkeit lassen sich diese β_2 und γ -Globuline in eine Eu- und eine Pseudoglobulin-Unterfraktion auftrennen. Die γ -Globuline bestehen vornehmlich aus Pseudoglobulinen; bei den β_2 -Globulinen überwiegen die Euglobuline.

Trotz der geschilderten Heterogenität der β_2 - und γ -Globuline bestehen gute Gründe, diese Proteine in einer Gruppe zusammenzufassen.

Der Hauptgrund liegt in ihrer gemeinsamen biologischen Funktion als Träger der spezifischen humoralen Abwehr. Im übrigen ist eine enge Verwandtschaft dieser Proteine auch daraus zu ersehen, daß sie vom Neugeborenen nicht gebildet werden. Ihre

Bildung setzt frühestens gegen Ende des ersten Trimenons ein.

Nach HITZIG (19) lassen sich die β_2 -Globuline in folgende drei Unterfraktionen aufteilen: Die β_{2A} -, die β_{2M} - sowie die β_{2B} -Globuline. Die β_{2M} -Globuline zeichnen sich durch ein hohes Molekulargewicht aus und werden mit den α_{2M} -Globulinen unter dem Begriff der Makroglobuline zusammengefaßt. Die β_2 -Makroglobuline enthalten heterophile Antikörper sowie die natürlichen Anti-A- und Anti-B-Isoagglutinine.

Das Fehlen der β_2 - und γ -Globuline bei Menschen, die Antikörper nicht in normaler Weise produzieren können, hat HITZIG (18) veranlaßt, sie als "Immun- oder Antikörperglobuline" zusammenzufassen. Zu diesen müssen auch noch die Isoagglutinine hinzugezählt werden, die mit keiner der hier erwähnten Fraktionen identisch sind. Durch Eluationsmethoden konnten sie jedoch topographisch im Gebiete der β_1 - und β_2 -Globuline lokalisiert werden (FAURE zit. aus GIEDION und SCHEIDEGGER) (12).

HITZIG (20) zählt die normalen Isoagglutinine zu

den β -Makroglobulinen. Eine vollkommene Identität derselben mit dem β_{2M} -Globulin, die gelegentlich behauptet wurde, ist unwahrscheinlich. PAYNE und DEMING (40) haben die Seren von 51 Personen auf die elektrophoretische Beweglichkeit ihrer Isoagglutinine auf dem Papier untersucht. Bei 50 davon bewegte sich die größte Isoagglutinin-konzentration mit den γ_1 -Globulinen, bei einem mit den β -Globulinen. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch MC DUFFIE und Mitarb. (33), deren Anti-Seren zu A-Anti-A und B-Anti-B mindestens drei Antikörper enthalten; einer davon gehört zu γ_1 -Globulin von S = 20 und ein anderer zu γ_2 -Globulin von S = 7.

In dieser Richtung gehen auch die Befunde von RAWSON und Mitarb. (42), die durch eine Kombination von Chromatographie und Ultrazentrifugieren Isohämagglutinin in verschiedene molekulare Typen getrennt haben. Diese werden in Zusammenhang gebracht mit S = 7, γ_2 -Globuline, S = 7, γ_1 -Globuline und S = 19, γ_1 -Globuline. Die Möglichkeit, daß das Antikörperspektrum auch β - und α_2 -Globuline beinhaltet, kann nicht ausgeschlossen werden. Im allgemeinen zeigen die Isohämagglutinine der Klasse S = 7 maximale Aktivität in

Gegenwart von Anti-Menschen-Globulinserum, während die S = 19 Isohämagglutinine ihre maximale Aktivität in einer NaCl-Lösung entfalten.

Schon einige Zeit, bevor SCHIFF und MENDLOWICZ ihre Untersuchungen über Isoagglutinine an Leukämiekranken begannen, war es bekannt, daß die Bildung von Immunkörpern bei Leukämikern gestört ist. Die Befunde erklärte man damals entweder mit dem Ausbleiben der Antikörperbildung infolge der Schädigung des antikörperbildenden Apparates durch Leukämie oder mit der Zerstörung rasch gebildeter Antikörper.

CAPONE und Mitarb. (1) untersuchten einen 46jährigen Mann, bei welchem ein Jahr zuvor eine chronisch-myeloische Leukämie festgestellt worden war. Im späteren Verlauf der Grundkrankheit machte sich eine gewisse Neigung zu bakteriellen Infekten bemerkbar, die aber nie das klinische Bild beherrschte. Im Serum des Mannes fanden sich keine γ -Globuline. Die Isoagglutinine waren nur bis zu einem Titer von 1 : 2 vorhanden. Das Versagen der γ -Globulinbildung kann mit einer sekundären Verdrängung und Zerstörung des γ -Globulin-produzierenden Gewebes durch wuchernde

Leukämiezellen erklärt werden. Es würde in diesem Falle somit eine ähnliche Situation wie bei primärer neoplastischer Entartung und Zerstörung des lymphoplasmodocellulären Systems vorliegen. Bei Neoplasien des lymphoreticulären Gewebes fehlen ebenso die Isoagglutinine oder sie sind nur in Spuren vorhanden, wie BARANDUN und Mitarb. nachweisen konnten. Bei agammaglobulinämischen Leukämikern bleibt eine nachweisbare Antikörperbildung in der Regel auch nach wiederholtem intensivem Antigenreiz vollständig aus. Die Zerstörung und Verdrängung des lymphoreticulären Gewebes durch neoplastische Zellen stellt nach BARANDUN und Mitarb. den einfachsten Deutungsversuch für die eigentliche Ursache des γ -Globulin- und Antikörpermangels bei Lymphadenose dar. Mit Sicherheit glauben BARANDUN und Mitarb. sagen zu können, daß der γ -Globulin- und Antikörpermangel bei Lymphadenose nicht auf einem vermehrten Verlust (wie z.B. bei der Nephrose usw.), sondern auf einer fehlenden Neubildung beruht.

Die Möglichkeit eines gemeinsamen Entstehungsortes der Immunglobuline hebt auch DOERR (7) hervor, wenn er sagt, aus den elektrophoretischen Analysen der Blutsera gehe hervor, daß sich in

den Proportionen der Serumproteine bei Erkrankungen der lymphatischen Organe (lymphatische, aleukämische und myeloplastische Leukämien, Plasmocytome, Lymphosarcomatosis, Lymphogranuloma inquinale, Lymphogranulomatose) erhebliche Verschiebungen vollziehen können, die in erster Linie die Serumglobuline betreffen, und zwar die γ - und β -Globuline, also gerade jene Zone des elektrophoretischen Diagramms, in der auch die Immunglobuline (die normalen und die immunisatorisch erzeugten Antikörper) lokalisiert sind. Schon die bloße Aneinanderreihung dieser Tatsachen, läßt es als aussichtsvoll erscheinen, das von SCHIFF und MENDLOWICZ angeschnittene Problem an der Leukämie weiterzuverfolgen, um aus der Schädigung eines bestimmten Organes oder Gewebes den Ort und die Art der Prozesse ermitteln, welche für die Produktion der Isoagglutinine, sowie für ihre Minus- und Plusvarianten maßgebend sind.

Durch Fütterung von Tieren mit Aminosäuren kam man zu dem Resultat, einen gemeinsamen Ursprung von normalen und mit Antikörperfunktionen ausgestatteten Globulinen und ihre Synthese aus Aminosäuren des Nahrungseiweißes außer Zweifel zu stellen.

Daß die Serumglobuline nicht humoral in den Körperflüssigkeiten, vornehmlich im strömenden Blut entstehen, sondern von Zellen synthetisiert werden, wird derzeit fast allgemein als sicher betrachtet. Die Experimente, auf welche sich die Lehre vom zellulären Ursprung der Antikörper aufbaut, beziehen sich allerdings nicht auf die normalen Serumglobuline, sondern auf Immunglobuline, auf Globuline, die infolge der parenteralen Zufuhr von Antigenen entstehen und durch ihre spezifische Affinität zu diesen Stoffen ausgezeichnet sind.

Den gleichen Ort für die Produktion der natürlichen Antikörper und der Immunglobuline mit identischer Spezifität nimmt DOERR (8) auch deshalb an, weil man den Titer der natürlichen Isoagglutinine wie auch anderer natürlicher Antikörper durch die Immunisierung mit den Antigenen, auf die sie wirken, ganz beträchtlich steigern kann.

Nachdem die Literatur Hinweise für eine gemeinsame Bildungsstätte von Isoagglutininen und Immunglobulinen gibt, sollen im weiteren Parallelen in der Art und Weise der Entstehung verschiedener Antikörper aufgezeigt werden. Nach den Erkennt-

nissen von BARANDUN und Mitarb. sind die beim Säugling in den ersten Lebenswochen bestimmten γ -Globuline und Antikörper fast ausschließlich mütterlicher Provenienz. Die β_{2A} - und β_{2M} -Subfraktionen wie auch die Isoagglutinine, welche auf Grund ihrer besonderen Beschaffenheit die Plazenta nicht zu passieren vermögen, werden zu dieser Zeit noch vermißt. Das Erscheinen der genannten Eiweißkörper im Serum des Säuglings darf als erster Hinweis für die in Gang gekommene Eigenproduktion von γ -Globulinen und Antikörpern gewertet werden. Das gesunde Neugeborene zehrt, wie es bei BARANDUN u. Mitarb. heißt, in den ersten Lebenswochen von den transplazentar übertragenen mütterlichen γ -Globulinen. Diese nehmen exponentiell mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Tagen ab. Bald nach der Geburt setzt die Eigenproduktion der β_{2A} -, β_{2M} - und γ -Globuline ein, wobei die γ -Globulinproduktion zunächst noch nicht ausreicht, um die Abbaurate auszugleichen (siehe Abbildung).

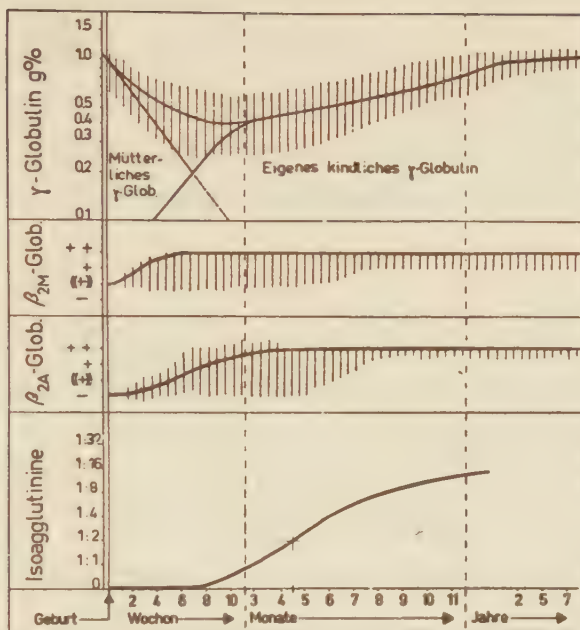


Abb. 5: Das Verhalten der γ -, β_{2A} - und β_{2M} -Globuline und der Isoagglutinine im ersten Lebensjahr (aus BARANDUN und Mitarb.).

Das Neugeborene weist bei der Geburt nach BARANDUN und Mitarb. einen Gesamtproteingehalt des Serums auf, der oft unter demjenigen der Mutter liegt. Die α - und β -Globulinwerte sind, wie die Autoren feststellten, bei der Geburt tief, steigen aber in den ersten Tagen nach der Geburt stark an. Der absolute γ -Globulingehalt des Neugeborenen entspricht mit 1,1 g% demjenigen seiner Mutter. Im ersten Trimenon fällt der

γ -Globulingehalt ab und erreicht in der 6. - 10. Woche mit 0,4 g% ein Minimum. Anschließend steigt der γ -Globulinspiegel allmählich an und erreicht nach 18 bis 24 Monaten den Normalwert Erwachsener.

Die β_{2A} -Globuline fehlen beim Neugeborenen. β_2 -Makroglobuline sind im Nabelschnurserum nicht oder nur höchstens in Spuren vorhanden. Die beiden β_2 -Globuline treten bereits im Verlauf der ersten Lebenswochen in Erscheinung, wobei die β_2 -Makroglobuline früher auftreten als die β_{2A} -Globuline.

Nach SCHEIDEGGER (zit. nach GIEDION und SCHEIDEGGER) fehlt die Fraktion β_{2A} beim Neugeborenen ebenso wie β_{2M} , und tritt erst im Alter zwischen 1 und 6 Monaten, also etwa gleichzeitig wie die Isoagglutinine in Erscheinung.

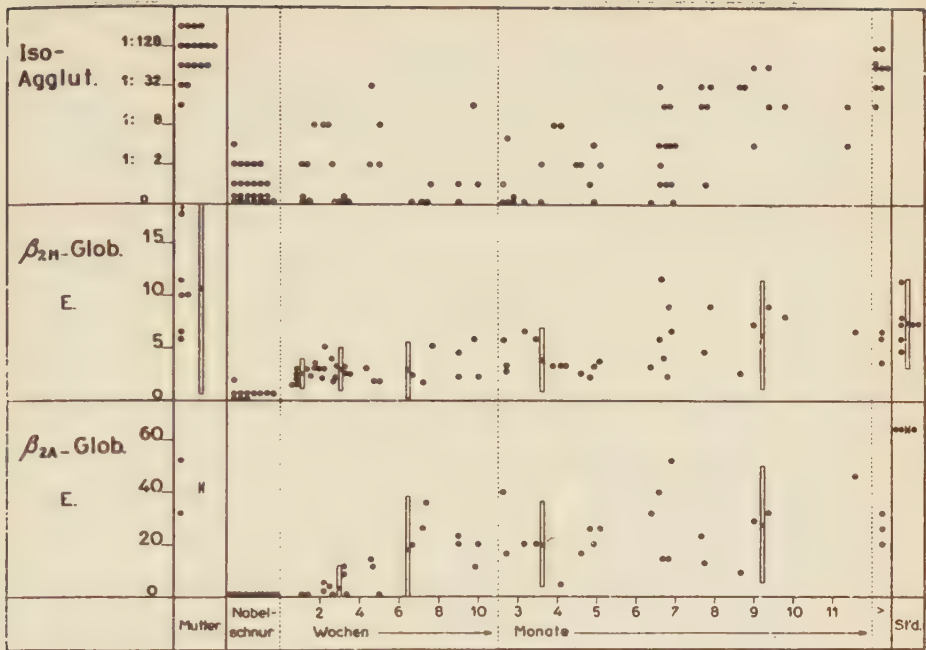


Abb. 6: Verlaufskurve für Isoagglutinine und β_2 -Immunglobuline nach HITZIG (20)

Erklärung zur Abbildung:

β_{2A} -Globulin: Fehlt im Nabelschnurblut. Im Verlauf des ersten Trimenons ist ein Konzentrationsanstieg zu verzeichnen, der während der ganzen Säuglingszeit zunimmt. Trotzdem ist am Ende des ersten Lebensjahres der bei normalen Erwachsenen gefundene Spiegel noch nicht erreicht.

β_2 M-Globulin: Im Nabelschnurserum ist das Globulin gewöhnlich noch nicht nachweisbar, aber in der Neugeborenenperiode in allen Fällen. Im Laufe des ersten und zweiten Trimenons steigt der Spiegel und erreicht Mitte des zweiten Lebenshalbjahres normalen Erwachsenenwert.

VII. Die Bedeutung des systematischen Studiums der Isoagglutinine für die Diagnostik des AMS

Für die typische Infektanfälligkeit beim AMS ist in erster Linie der Mangel an Immunantikörpern verantwortlich zu machen. Für die verbindliche Diagnose eines AMS ist es deshalb unerlässlich, den Nachweis zu erbringen, daß der betreffende Patient nicht imstande ist, nach natürlich durchgemachten Infekten oder nach aktiver Impfung spezifische Antikörper zu erzeugen. Das Antikörperbildungsvermögen eines Organismus läßt sich mit der Bildungsfähigkeit natürlicher Antikörper prüfen. Darunter verstehen wir Serumglobuline, die wie Antikörper reagieren, im Gegensatz zu diesen aber unabhängig von einem exogenen Reiz zu entstehen scheinen. Ihre wichtigsten Vertreter sind die Isoagglutinine des ABO-Blutgruppensystems. Sie fehlen fast regelmäßig beim AMS.

Die Bestimmung der Isoagglutinine eignet sich deshalb sehr gut als Routinemethode zur Erfassung von Patienten mit einem Antikörperbildungsdefekt.

Fehlen bei Patienten der Blutgruppen A, B oder O die entsprechenden Isoagglutinine oder sind sie nur in einer Konzentration von höchstens $1/4$ des Normwertes vorhanden, so ist man berechtigt, das Vorliegen eines AMS zu vermuten. Dabei ist allerdings zu betonen, daß man nicht allzu selten auch bei vollständig gesunden A-, B- oder O-Individuen Menschen findet, die keine Isoagglutinine besitzen, obschon sie im übrigen eine normale Antikörperbildung erkennen lassen (BARANDUN und Mitarb.).

Da nun den Isoagglutininen wegen der äußerst einfachen quantitativen Bestimmbarkeit große praktische Bedeutung in der Diagnose von Antikörpermangelzuständen zukommt, ist auch hier die Kenntnis der normalen Entwicklung wichtig (HITZIG) (20).

B. Eigene Untersuchungen

I. Material und Methodik

Die Untersuchungen zur Aufstellung von Normwerten bei Isoagglutininen von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bis einschließlich 2. Lebensjahr wurden bei 199 Kindern durchgeführt. Insgesamt wurden die kompletten Antikörper 207 mal und ebensooft die inkompletten Antikörper bestimmt. Davon wurden 6 Kinder zweimal und 1 Kind dreimal jeweils in verschiedenem Lebensalter untersucht. Die Seren der 43 Neugeborenen, 108 Säuglinge und 56 Kleinkinder bis zu zwei Jahren bekamen wir aus dem Krankengut der Kinderpoliklinik (damaliger Direktor Prof. Dr. G. Weber) und der I. Frauenklinik der Universität München (Direktor Prof. Dr. W. Bickenbach), sowie dem Kinderkrankenhaus Josephinum in Augsburg (Chefarzt Dr. J. Freisleder) und aus Bluteinsendungen an das Hygiene-Institut der Universität München (Direktor Prof. Dr. Dr. H. Eyer). Es entfielen auf die I. Gruppe (Neugeborene) 43, auf die II. Gruppe ^{*)} (bis drei Monate ausschließlich) 29, auf die III. Gruppe ^{*)} (drei bis sechs Monate) 29, auf die IV. Gruppe (sechs bis 9 Monate) 26, auf die V. Gruppe (neun bis zwölf Monate) 24, auf die VI. Gruppe (ein bis eineinhalb Jahre) 32

und auf die VII. Gruppe (eineinhalb bis zwei Jahre) 24. Bei Gruppe I handelt es sich um Nabelschnurblut.

Außerdem untersuchten wir noch 4 weitere Seren von Kindern über 2 Jahre mit Verdacht auf ein Antikörpermangelsyndrom.

Das Blut des zu untersuchenden Kindes wurde 5 bis 10 Minuten bei einer Umdrehungszahl von 3500 U/Min. zentrifugiert, um das Serum von den Blutkörperchen zu trennen. Anschließend wurde das Serum 30 Minuten bei 56 Grad im Wasserband inaktiviert und die Blutgruppe bestimmt. Von Blutkörperchen bekannter Blutgruppen stellte man eine 2%ige Lösung her. Darauf folgte die Bestimmung der Isoagglutinine.

*) Zur Berechnung der Normwerte, wie sie in Abb. 1 dargestellt sind, wurden nicht sämtliche 29 Fälle der II. und 29 der III. Gruppe verwendet, sondern von der II. nur 19 und von der III. nur 20. Von den übrigen konnten wir nämlich die Blutgruppen nur aus dem Serum bestimmen, da uns das Blut selbst nicht mehr zur Verfügung stand, und so das in diesen Altersstufen durchaus noch physiologische Fehlen von Isoagglutininen der Blutgruppen A, B und O nicht von der Gruppe AB, der das Isoagglutinin notwendigerweise fehlt, zu unterscheiden ist.

1. Prinzip der Reaktion

Zu einer Verdünnungsreihe des Patientenserums werden Testblutkörperchen der Blutgruppen zugesetzt, gegen die das Patientenserum Antikörper enthält. Da im NaCl-Milieu nur die kompletten Antikörper erfaßt werden, wurde zum Nachweis der inkompletten Antikörper eine 2. Reihe mit Zusatz von 20- bis 30%igem Rinderalbumin (kolloidales Milieu) durchgeführt.

2. Durchführung der Reaktion

In acht Glasröhrchen (10 x 100 mm) wurden je 0,2 ml gepufferte NaCl-Lösung und hierauf in das erste Röhrchen 0,2 ml des zu untersuchenden Patientenserums gegeben. Aus der Mischung des ersten Röhrchens pipettierten wir 0,2 ml über in das nächste usf. Aus dem achten Röhrchen wurden folglich 0,2 ml verworfen. Die entstandenen Verdünnungen waren somit 1 : 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 und 256. Darauf wurden jedem Röhrchen 0,2 ml einer zweiprozentigen Suspension von dreimal ausgewaschenen Testblutkörperchen zugeführt. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen und 1 Minute (3500 U/Min.) zentri-

fugiert. Bei Vorliegen einer Agglutination war nach Schütteln des Reagenzglases eine deutliche Zusammenballung der Erythrozyten zu sehen.

In Abweichung von diesem Verfahren wurde bei der Bestimmung der inkompletten Isoantikörper zu dem beschriebenen Gemisch in jedes Röhrchen noch ein Tropfen 20- bis 30%iges Rinderalbumin dazugegeben. Danach ließ man die Röhrchen 60 Minuten bei 37 Grad stehen, um sie anschließend ebenfalls 1 Minute zu zentrifugieren. Die Bestimmung der inkompletten Isoagglutinine wurde entgegen dem üblichen Verfahren größtenteils bei Zimmertemperatur durchgeführt. Bei einer Reihe von Versuchen, die parallel bei Zimmertemperatur und bei 37 Grad im Brutschrank abliefen, ergaben sich aber keine meßbaren Titerunterschiede.

II. Ergebnisse

I. Neugeborene (n = 43)

1. Blutgruppe A (β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer		Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.			kompl.	inkompl.
1.	S.	-	-	11.	St.	-	-
2.	U.	-	-	12.	H.	1: 8	1: 8
3.	St.	1 : 2	1 : 4	13.	Z.	1: 8	1: 8
4.	A.	-	-	14.	J.	1: 2	1: 2
5.	H.	-	-	15.	B.	1: 2	1: 2
6.	P.	-	-	16.	N.	-	1: 2
7.	K.	1 : 2	1 : 4	17.	W.	-	-
8.	M.	-	-	18.	W.	-	-
9.	H.	1 : 2	1 : 4	19.	R.	1:16	1:64
10.	St.	-	-	20.	N.	-	-

2. Blutgruppe B (α -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	S.	1: 8	1:32
2.	R.	-	1: 2
3.	M.	-	-
4.	R.	-	-
5.	N.	-	-
6.	G.	1:16	1:16

3. Blutgruppe O (α - und β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer			
		α		β	
		kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
1.	K.	1 : 2	1 : 8	-	1 : 4
2.	B.	1 : 4	1 : 32	1 : 2	1 : 8
3.	F.	-	-	1 : 2	1 : 2
4.	M.	-	-	-	-
5.	B.	-	-	-	-
6.	O.	1 : 2	1 : 16	1 : 4	1 : 16
7.	Sch.	1 : 2	1 : 4	-	1 : 2
8.	L.	1 : 2	1 : 8	1 : 2	1 : 4
9.	K.	1 : 8	1 : 8	1 : 2	1 : 4
10.	K.	1 : 4	1 : 4	1 : 2	1 : 2
11.	F.	1 : 2	-	-	-
12.	Sch.	1 : 4	1 : 2	x	1 : 16
13.	H.	1 : 2	1 : 2	-	-
14.	K.	1 : 4	1 : 4	-	-
15.	B.	1 : 8	1 : 8	1 : 2	x
16.	J.	1 : 4	1 : 4	1 : 4	1 : 4
17.	K.	1 : 2	1 : 2	-	-

II. Säuglinge: bis 3 Monate (n = 29)

1. Blutgruppe A (β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	B. Monika *)	-	-
2.	G. Peter	1 : 2	1 : 2
3.	P. Heide	1 : 16	1 : 16
4.	C. Manuela *)	-	-
5.	H. Max *)	-	-
6.	H. Gerhard	1 : 2	1 : 4
7.	H. Ulrich *)	-	-
8.	N. Kurt *)	-	-
9.	R. Angelika *)	-	-
10.	W. Cornelia *)	-	1 : 2
11.	Z. Edda *)	1 : 2	1 : 4
12.	G. Anna *)	-	-
13.	H. Harald *)	1 : 2	1 : 2
14.	N. Tamara *)	-	-

*) Die Blutgruppe wurde aus dem Blut, nicht aus dem Serum, bestimmt. Siehe Fußnote auf Seite 67.

2. Blutgruppe B (α -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	F. Brigitte	1 : 2	1 : 2
2.	St. Günther	1 : 8	1 : 16
3.	S. Brigitte *)	1 : 2	-
4.	H. Hermann *)	1 : 2	1 : 4
5.	B. Mathilde *)	-	-
6.	St. Ludwig	1 : 8	1 : 64

3. Blutgruppe O (α - und β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	T i t e r			
		α		β	
		kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
1.	M. Angelika	1 : 4	1 : 4	1 : 2	-
2.	G. Johannes *)	1 : 4	1 : 16	-	-
3.	R. Gabriele *)	-	-	-	-
4.	I. Theresia	1 : 64	1 : 256	1 : 32	1 : 128
5.	F. Christine *)	1 : 8	1 : 16	1 : 2	1 : 2
6.	D. Josef *)	1 : 4	1 : 8	1 : 4	1 : 8
7.	W. Hannelore	1 : 2	1 : 4	1 : 2	1 : 8
8.	M. Waltraut	1 : 16	1 : 32	1 : 16	1 : 16
9.	E. Ursula *)	1 : 2	-	-	-

*) Siehe Fußnote Seite 72.

III. Gruppe: Säuglinge: 3-6 Monate (n = 29)

1. Blutgruppe A (β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	E. Tino *)	1 : 2	-
2.	Sch. Angelika *)	-	-
3.	W. Georgia *)	-	-
4.	Sch. Gerda	1 : 64	1 : 32
5.	T. Rita	1 : 2	1 : 2
6.	Sch. Manfred	-	-
7.	M. Andreas *)	1 : 8	1 : 8
8.	Sch. Viviane *)	-	-
9.	S. Michael	-	1 : 8
10.	St. Christoph	1 : 32	1 : 16
11.	D. Charlotte *)	-	-
12.	B. Robert *)	-	-
13.	K. Ingo *)	-	-

*) Siehe Fußnote Seite 72.

2. Blutgruppe B (α -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	B. Uwe *)	1 : 4	1 : 8
2.	P. Annette *)	-	-
3.	W. Ulrike	1 : 4	1 : 8
4.	E. Elfriede	1 : 4	1 : 4
5.	F. Johanna *)	1 : 4	1 : 2
6.	C. Natascha *)	1 : 2	1 : 2
7.	K. Anna *)	-	1 : 2
8.	S. Dorothea *)	1 : 4	1 : 8

3. Blutgruppe O (α - und β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	T i t e r			
		α		β	
		kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
1.	I. Angelika *)	1 : 4	-	1 : 2	1 : 4
2.	K. Andreas *)	1 : 32	1 : 8	-	-
3.	K. Dieter *)	1 : 4	1 : 2	-	-
4.	B. Heidemarie *)	-	-	-	-
5.	Sch. Ursula *)	1 : 2	1 : 8	-	1 : 4
6.	D. Cornelia	1 : 16	1 : 8	1 : 2	1 : 8
7.	St. Karl *)	1 : 8	1 : 32	1 : 8	1 : 4
8.	F. Christine *)	1 : 16	1 : 64	1 : 8	1 : 16

*) Siehe Fußnote Seite 72.

IV. Säuglinge: 6 bis 9 Monate (n = 26)

1. Blutgruppe A (β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	E. Tino	-	-
2.	K. Karin	-	-
3.	B. Joachim	1 : 2	-
4.	S. Michael	-	1 : 2
5.	Sch. Felix	1 : 8	1 : 16
6.	Z. Gerald	1 : 2	1 : 2
7.	Z. Rudolf	1 : 2	1 : 4
8.	M. Walter	1 : 4	1 : 4
9.	K. Konrad	1 : 2	-
10.	G. Anneliese	1 : 2	-
11.	S. Hans-Jürgen	1 : 8	1 : 4
12.	H. Claudia	1 : 4	1 : 2
13.	B. Karl	-	-
14.	W. Manfred	-	-

2. Blutgruppe B (α -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	N. Klaus	1 : 2	1 : 2
2.	W. Elisabeth	1 : 32	1 : 16
3.	W. Cornelia	1 : 16	1 : 16
4.	H. Andreas	1 : 8	1 : 8

3. Blutgruppe O (α - und β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	T i t e r			
		α		β	
		kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
1.	B. Elfriede	1: 4	1 : 8	1:64	1 :128
2.	B. Elfriede	1: 4	1 : 4	1: 4	x
3.	T. Sylvia	1:64	1 : 16	1:32	1 : 16
4.	W. Josef	1: 8	1 : 4	1: 2	1 : 2
5.	F. Ulrike	1: 8	1 : 32	1: 2	1 : 2
6.	St. Peter	1:32	1 : 16	1:64	1 : 16
7.	B. Klaus	1:16	1 : 16	1: 4	1 : 4
8.	G. Claudia	1: 4	1 : 32	1: 8	x

V. Säuglinge: 9 - 12 Monate (n = 24)

1. Blutgruppe A (β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	J. Angelika	1 : 64	1 : 256
2.	D. Roswitha	1 : 2	-
3.	Sch. Thomas	1 : 16	1 : 8
4.	L. Manfred	1 : 64	1 : 32
5.	B. Waldemar	1 : 4	1 : 8
6.	Sch. Hannelore	1 : 4	1 : 4
7.	R. Erhard	1 : 8	-
8.	K. Gudrun	1 : 128	1 : 128

2. Blutgruppe B (α -Isoagglutinine)

1.	H. Stephan	1 : 32	1 : 16
2.	J. Corinna	1 : 2	-
3.	J. Corinna	1 : 64	1 : 32
4.	S. Annemarie	1 : 32	1 : 32
5.	S. Sylvia	1 : 32	1 : 32

3. Blutgruppe 0 (α - und β -Isoagglutinine)

Nr. Name	T i t e r			
	α		β	
	kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
1. U. Peter	1:16	1 : 4	1: 8	1 : 2
2. B. Willibald	1: 8	x	1:32	x
3. T. Christine	1:128	1 : 64	1:128	1 : 64
4. W. Peter	1:16	1 : 8	1:16	1 : 16
5. F. Cornelia	1: 8	1 : 8	1: 8	1 : 16
6. Sch. Wilhelm	1:32	1 : 8	1:128	1 : 128
7. Sch. Joachim	1:64	1 : 64	1:64	1 : 32
8. M. Michael	1: 4	1 : 4	1: 8	1 : 16
9. A. Michael	1:32	1 : 16	1:32	1 : 16
10. St. Margit	1:32	1 : 64	1:64	1 : 32
11. L. Karl-Heinz	1:256	1 : 256	1:32	1 : 64

VI. Kleinkinder: 1 - 1 1/2 Jahre (n = 32)

1. Blutgruppe A (β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	S. Monika	1 : 8	1 : 4
2.	Ö. Wolfgang	1 : 16	1 : 4
3.	S. Reinhold	1 : 32	1 : 8
4.	M. Wolfgang	1 : 128	1 : 128
5.	K. Edgar	1 : 32	1 : 32
6.	B. Waldemar	1 : 128	1 : 256
7.	K. Margit	1 : 8	1 : 8
8.	St. Armin	1 : 64	1 : 64
9.	E. Ulrike	1 : 8	1 : 16
10.	K. Karin	1 : 64	1 : 128
11.	G. Günther	1 : 128	1 : 128
12.	K. Margit	1 : 16	1 : 8
13.	S. Roland	1 : 64	1 : 256
14.	K. Ingeborg	1 : 128	1 : 256
15.	W. Franz	1 : 2	1 : 2
16.	H. Erich	1 : 8	1 : 4

2. Blutgruppe B (α -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	F. Carlo	1 : 16	1 : 8
2.	J. Corinna	1 : 8	1 : 8
3.	W. Martin	1 : 32	1 : 32

3. Blutgruppe O (α - und β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	T i t e r			
		α		β	
		kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
1.	H. Mario	1: 16	x	1:32	x
2.	J. Hubert	1: 8	1 : 8	1:64	1 : 32
3.	B. Tanja	1: 64	1 : 16	-	-
4.	Sch. Eleonore	1:128	1 : 16	1: 8	1 : 8
5.	St. Rudolf	1: 4	1 : 4	1: 4	1 : 8
6.	K. Winfried	1: 4	1 : 8	1:32	1 : 16
7.	S. Jürgen	1: 8	1 : 8	1: 8	-
8.	B. Tanja	1:128	1 : 64	-	1 : 2
9.	F. Peter	1: 64	1 : 64	1:32	1 : 8
10.	Sch. Sylvia	1: 32	1 : 64	1:16	1 : 8
11.	M. Brigitte	1: 64	1 : 128	1:16	1 : 16
12.	S. Wolfgang	1: 64	1 : 128	1: 4	1 : 8
13.	D. Richard	1: 64	1 : 4	1:32	1 : 64

VII. Kleinkinder: 1 1/2 - 2 Jahre (n = 24)

1. Blutgruppe A (β -Isoagglutinine)

Nr.	Name	Titer	
		kompl.	inkompl.
1.	B. Walburga	1 : 64	1 : 32
2.	M. Hansjürgen	1 : 4	1 : 2
3.	H. Sabine	1 : 64	1 : 64
4.	J. Johannes	1 : 4	1 : 4
5.	B. Astrid	1 : 8	1 : 64
6.	F. Otto	1 : 256	1 : 256
7.	L. Marta	1 : 32	1 : 16
8.	K. Hans	1 : 8	1 : 4
9.	W. Michael	1 : 16	1 : 8

2. Blutgruppe B (α -Isoagglutinine)

1.	D. Erika	1 : 4	1 : 32
2.	W. Brigitte	1 : 128	1 : 256
3.	J. Corina	1 : 8	1 : 8
4.	R. Monika	1 : 64	1 : 64
5.	St. Michael	1 : 64	1 : 32
6.	L. Claudia	1 : 8	1 : 8

3. Blutgruppe 0 (α - und β -Isoagglutinine)

Nr. Name	T i t e r			
	α		β	
	kompl.	inkompl.	kompl.	inkompl.
1. W. Peter	1: 16	1 : 16	1: 2	1 : 2
2. K. Christine	1:256	1 : 256	1:256	1 : 256
3. E. Sylvia	1:128	1 : 32	1:256	1 : 128
4. P. Karin	1: 32	1 : 16	1: 32	1 : 32
5. St. Carola	1: 16	1 : 8	1: 32	1 : 16
6. D. Thomas	1:128	1 : 256	1: 16	1 : 16
7. G. Karlheinz	1: 16	1 : 32	1: 32	1 : 32
8. B. Ilke	1: 32	1 : 64	1: 16	1 : 8
9. B. Harald	1: 32	1 : 128	1: 16	1 : 32

Aus den einzelnen Titerergebnissen lassen sich die in der folgenden Tabelle 1 angegebenen Mittelwerte mit Streuung berechnen.

Alter	Gesamt-titerwert		B+O-Gr. α	A+O-Gr. β	B-Gr. α	A-Gr. β	O-Gr.	
	kompl.	inkompl.					α	β
Neugeb. n = 43	1,92 ± 1,10	2,44 ± 1,57	2,30 ± 1,15	1,69 ± 0,98	— 3,47 ± 2,02	— 3,24 ± 2,58	— 4,44 ± 2,12	— 3,74 ± 2,29
bis 3 Mon. n = 29	2,42 ± 1,60	2,94 ± 2,19	3,07 ± 1,58	2,00 ± 1,45				
n = 19 *)	1,65 ± 0,86							
3-6 Mon. n = 29	2,51 ± 1,66	2,73 ± 1,72	3,00 ± 1,43	2,18 ± 1,75				
n = 20 *)	2,15 ± 1,25							
6-9 Mon. n = 26	3,19 ± 1,69	3,17 ± 1,80	4,33 ± 1,27	2,86 ± 2,13				
9-12 Mon. n = 24	5,54 ± 2,04	5,12 ± 1,23	5,63 ± 1,72	5,42 ± 1,81				
1-1 1/2 J. n = 32	5,36 ± 1,88	5,07 ± 2,15	5,69 ± 1,65	5,17 ± 1,96				
1 1/2-2. J. n = 24	5,82 ± 2,49	5,82 ± 1,99	6,07 ± 1,70	5,62 ± 2,00				

*) Siehe Fußnote auf Seite 72.

Die folgenden Kurven sollen die in den Tabellen wiedergegebenen Werte zusammenfassend veranschaulichen.

Die Abbildung 1 zeigt die Entwicklung der α - und β -Isoagglutinine von der Geburt bis zum 2. Lebensjahr. Es besteht im allgemeinen eine fortlaufende Steigerung der Gesamttiterwerte in Abhängigkeit von den zunehmenden Altersklassen. Die Differenz zwischen den Werten des Neugeborenenalters und den Endwerten im zweiten Lebensjahr erwies sich als statistisch sehr gut gesichert ($p \leq 0.001$).

a) Gruppe I (Neugeborene): zählt man bei Kindern der Blutgruppe O jeweils die α -Isoagglutinine zur Gruppe B und die β -Isoagglutinine zur Gruppe A, so findet man bei 46 % der Neugeborenen überhaupt keinen Isoagglutinintiter. Dagegen werden auch Titer bis 1 : 4 beobachtet.

b) Gruppe II (bis 3 Monate): Der Titer fällt im Durchschnitt bis zum 3. Lebensmonat um eine halbe Titerstufe. Titer von 1 : 4, wie wir sie in der Neugeborenenperiode antrafen, gehören nicht mehr in den Normbereich. Das mag mit dem Abbau mütterlicher Agglutinine zusammenhängen, während

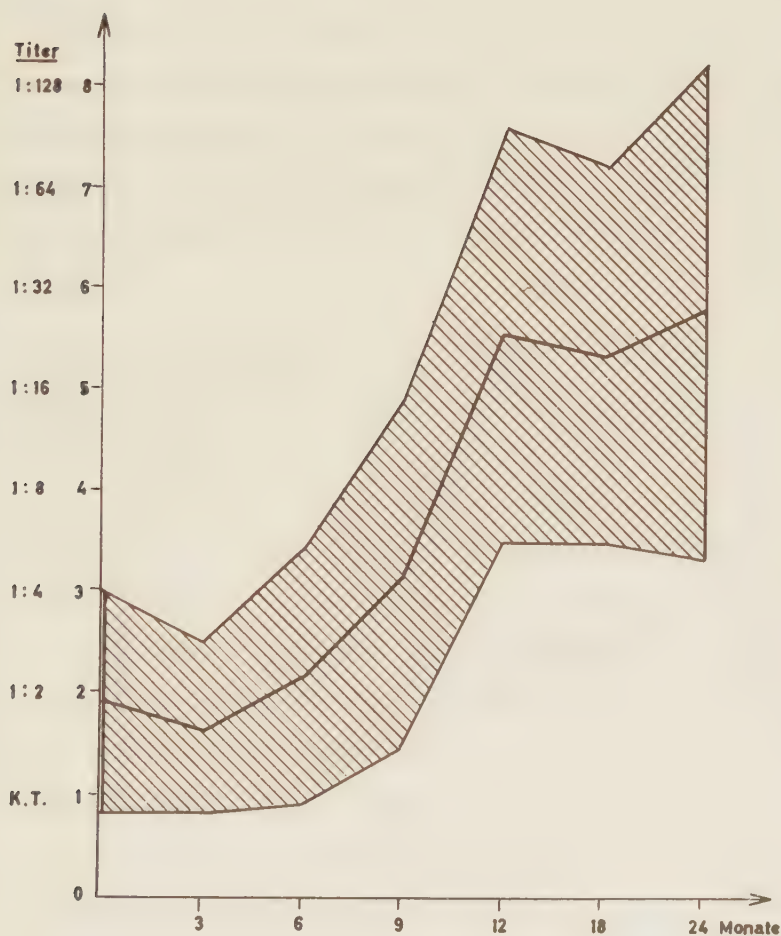
die kindliche Eigenagglutininbildung bereits in Gang kommt, aber den Abbau noch nicht voll kompensiert.

c) Gruppe III (3 bis 6 Monate): Von dieser Altersklasse an beobachtet man einen bemerkenswerten Titeranstieg, der um den 6. Lebensmonat die Neugeborenenwerte bereits etwas übersteigt. Danach beginnt eine meßbare Isoagglutininproduktion vor dem 3. Lebensmonat.

d) Gruppe IV (6. bis 9. Monat): Es zeigt sich ein weiterer Titeranstieg, der im Mittelwert am Ende des 9. Lebensmonats den Wert von 1 : 4 überschreitet. Werte von 1 : 16 treten im Rahmen der physiologischen Schwankungsbreite auf (σ -Bereich). Bei 15,63 % der untersuchten Kinder dieser Altersklasse waren noch keine Isoagglutinine nachweisbar.

e) Gruppe V (9. bis 12. Monat): Diese Altersstufe weist den steilsten Isoantikörperanstieg innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, wahrscheinlich aber auch während des ganzen Lebens auf. Titer von 1 : 16 und 1 : 32 sind die Regel. Das Maximum der Norm liegt bei 1 : 64 bzw. 1 : 128, das Minimum zwischen 1 : 4 und 1 : 8.

Abb. 1: Entwicklung der α - und β -Isoagglutinine von der Geburt bis zum 2. Lebensjahr
(Das schraffierte Feld gibt die Streuung ($\pm \sigma$) an).



f) Gruppe VI (12. bis 18. Monat): Auffallenderweise zeigten unsere Untersuchungen in dieser Altersklasse eine Stagnation der Neubildung bzw. einen angedeuteten Rückgang.

g) Gruppe VII (18. bis 24. Monat): Wir beobachteten einen weiteren Anstieg um etwa eine halbe Titerstufe. Die physiologische Schwankungsbreite erreichte mit einem Maximum von über 1 : 128 und einem Minimum von 1 : 4 bis 1 : 8 ihre größte Ausdehnung.

Die Abbildung 2 bringt einen Vergleich zwischen α - und β -Isoagglutininanstieg bei den Blutgruppen B, O bzw. A, O. Ordnet man die α -Isoagglutinine der Blutgruppe O denen der Gruppe B zu und die β -Isoagglutinine der Gruppe O denen der Gruppe A zu, so fällt eine stärkere Agglutinationsfähigkeit der α -Isoagglutinine gegenüber den β -Isoagglutininen in den Mittelwerten aller untersuchten Altersstufen auf. Die statistische Überprüfung der Titerunterschiede ergab dabei, daß Differenzen in der Titerhöhe zwischen α - und β -Agglutininen in der Altersgruppe der Neugeborenen und Säuglinge bis 3 Monate gut, in der der Säuglinge im Alter von 6 - 9 Monaten schwach und

in den übrigen Altersgruppen nicht gesichert sind. Das Maximum der Normwerte von α -Isoagglutininen liegt stets über dem der β -Isoagglutinine, wobei dementsprechend die α -Isoagglutinine das Minimum der β -Isoagglutinine nicht erreichen.

a) Gruppe I: In dieser Gruppe der Neugeborenen beobachten wir bereits ein offenbar blutgruppenabhängiges Fehlen von Isoagglutininen. So konnten bei 55,6 % der untersuchten Kinder keine β -Isoagglutinine, bei 30,4 % der untersuchten Kinder keine α -Isoagglutinine nachgewiesen werden.

Ein Unterschied war jedoch nicht nur in der Titerhäufigkeit, sondern auch in der Titerhöhe feststellbar. Die Differenz zwischen

$\alpha = 2,30 \pm 1,15$ und $\beta = 1,69 \pm 0,98$ ist gut gesichert ($p \leq 0,005$).

b) Gruppe II: Sehen wir von einer Weiterentwicklung der Isoagglutinine in dieser Zeit ab (siehe Abb. 1), wie wir aus dem Kurvenverlauf fälschlich schließen könnten, so ist ein Titerunterschied zwischen α - und β -Isoagglutininen im dritten Monat zugunsten der α -Agglutinine feststellbar, der statistisch gesichert ist ($p \leq 0,05$).

c) Gruppe III: In dieser Altergruppe der 3 - 6 Monate alten Säuglinge läßt sich ein Anstieg der α -Isoantikörper nicht beobachten. Vielmehr zeigt sich ein minimaler Titerabfall im Gegensatz zu den β -Isoantikörpern, die um $1/4$ Titerstufe kräftiger agglutinieren. Der Unterschied zwischen α - und β -Agglutininen ist statistisch nicht gesichert ($p > 0,05$).

d) Gruppe IV: Die Altersklasse der 6 - 9 Monate alten Säuglinge, die jetzt Titerwerte unter 1 : 2 aufweisen, liegen bei den α -Isoagglutininen hier bereits außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite, während sie bei den β -Isoagglutininen noch als im Bereich der Norm anzusehen sind. Erstmals erreicht der obere Streuwert der β -Agglutinine eine Titerhöhe von 1 : 16, während die α -Agglutinine immer noch eine halbe Titerstufe höher liegen. Die Differenz zwischen beiden Isoagglutinititern ist statistisch schwach gesichert ($p \leq 0,05$).

e) Gruppe V: Diese Altersklasse der 9 - 12 Monate alten Säuglinge zeigte in den Werten der β -Isoantikörper erst im Alter von 1 Jahr die der α -Isoantikörper; denn im 4. Trimenon des ersten

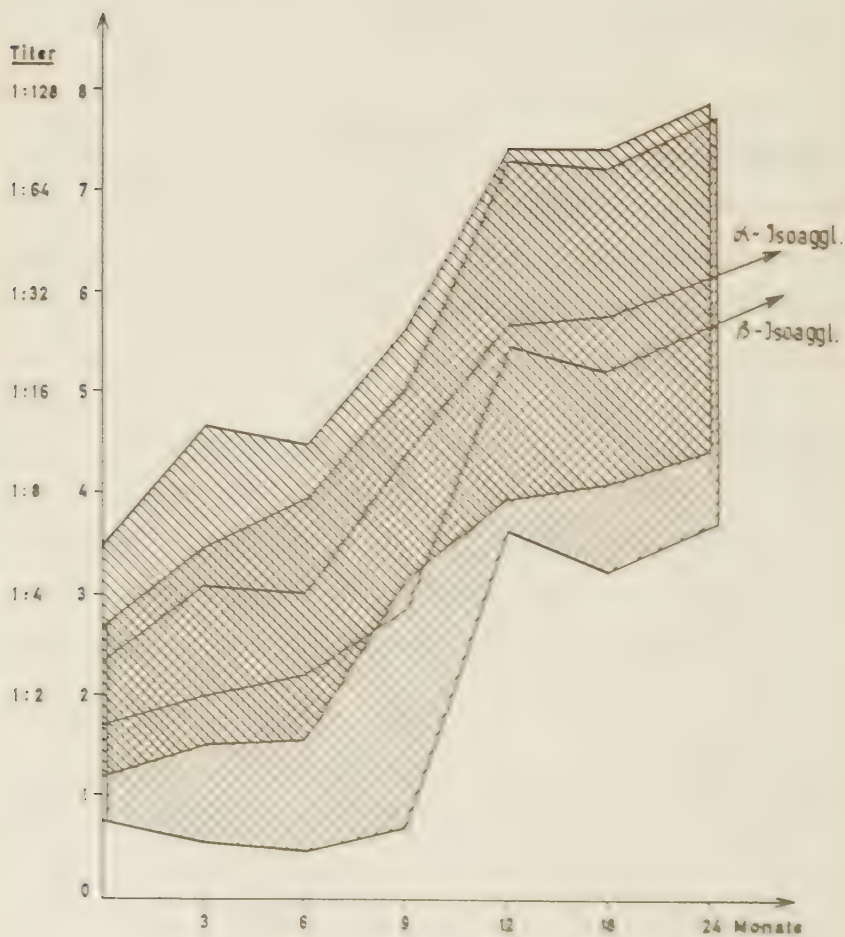
Lebensjahres haben die β -Isoagglutinine mit über 2 1/2 Titerstufen ihren größten Zuwachs. Im Durchschnitt wurden Werte zwischen 1 : 16 und 1 : 32 gemessen. Die obere Grenze der Streubreite der Isoantikörper findet sich zwischen 1 : 64 und 1 : 128. Die untere Grenze der Streubreite liegt nahe einem Titer von 1 : 8.

f) Gruppe VI: Bei der Altersklasse der 1 - 1 1/2-jährigen scheint ein zeitweiliger Stillstand der Isoagglutininentwicklung eingetreten zu sein, der sich bei den β -Isoagglutininen sogar in einer rückläufigen Tendenz von 1/4 Titerstufe bemerkbar macht.

g) Gruppe VII: Bei den Kindern im Alter von 1 1/2 - 2 Jahren zeigt sich ein erneuter Anstieg der Isoagglutininproduktion, wobei die α -Isoagglutinine mit 1 : 32 um eine halbe Stufe über den β -Isoagglutininen im Mittel liegen.

Ein Titeranstieg der α -Agglutinine von der Neugeborenenperiode bis zum Alter von 3 - 6 Monaten ließ sich statistisch schwach ($p \leq 0,05$), ein Anstieg der β -Agglutinine von der Neugeborenenperiode bis zum Alter von 6 - 9 Monaten gut sichern ($p \leq 0,01$).

Abb. 2: Vergleich der α - und β -Isoagglutinine der Blutgruppen B, O bzw. A, O.

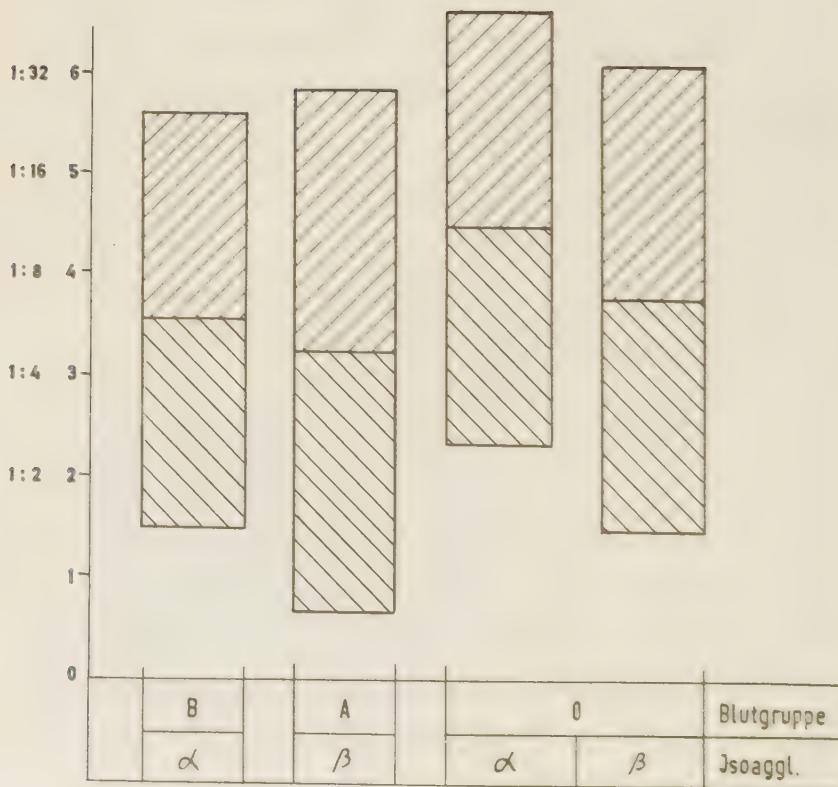


Das Phänomen, daß die α -Isoagglutinine in allen Altersklassen ausnahmslos höhere Titer als die β -Isoagglutinine zeigen, tritt auf, so man α -Isoagglutinine der Blutgruppen B und O sowie β -Isoagglutinine der Blutgruppen A und O zusammenfaßt, wie Abb. 2 zeigt.

Rechnet man aber die α - und β -Isoagglutinine für alle drei Blutgruppen (A, B und O) einzeln, so scheint ein Überwiegen der α -Isoagglutinine der B-Gruppe gegenüber den β -Isoagglutininen der A-Gruppe zu resultieren (s. Abb. 3). Die Differenz ist jedoch statistisch ungesichert ($p > 0,05$). Innerhalb der O-Gruppe, in der die α -Isoagglutinine um mehr als eine Titerstufe gegenüber den β -Isoagglutininen überwiegen, war jedoch die Differenz gesichert ($p \leq 0,05$). Höhere Titer der α -Agglutinine der B-Gruppe gegenüber den β -Agglutininen der O-Gruppe waren nicht festzustellen, eher lagen die β -Agglutinine etwas höher. Im ganzen übertreffen jedoch die Titer der O-Gruppe die der A- und B-Gruppen. Die Differenzen zwischen den α -Agglutininen der O-Gruppe und den α -Agglutininen der B-Gruppe war statistisch gut gesichert ($p \leq 0,01$).

Die Streuung der Agglutination nimmt, wie aus

Abb. 3: Gegenüberstellung der α - und β -Isoagglutinine der Blutgruppen A, B und O ohne Berücksichtigung der Altersstufen.

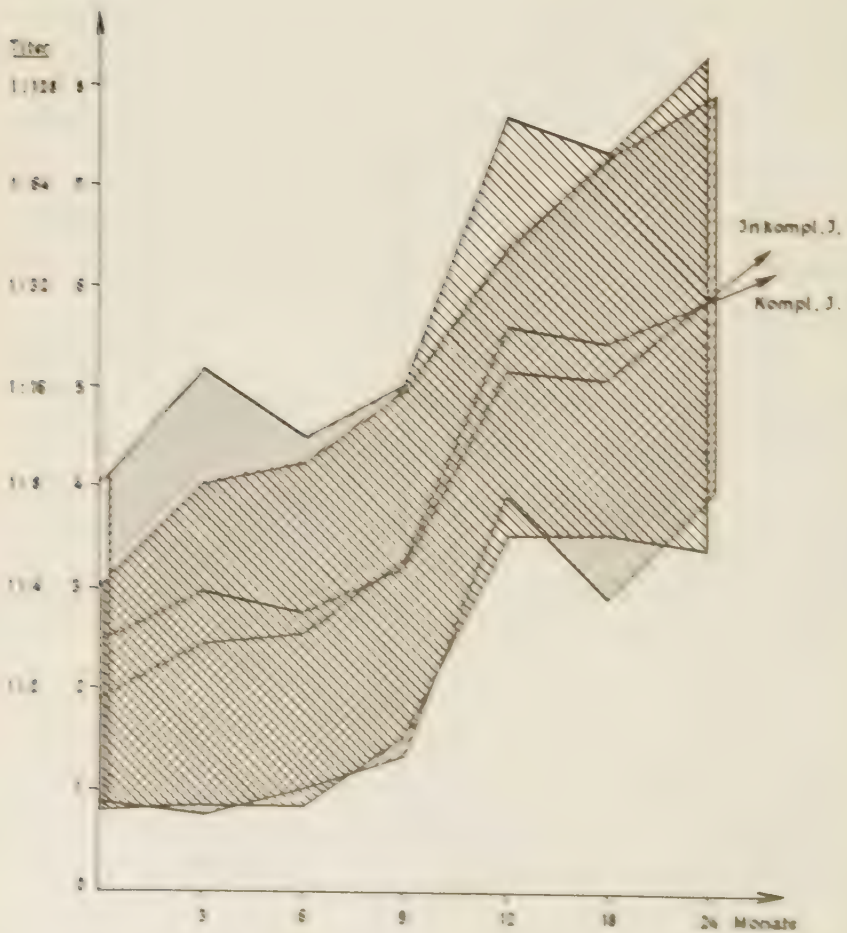


der Abbildung 2 zu entnehmen ist, durchwegs mit steigendem Lebensalter zu. Es fällt die größere Streuung für β auch bei der Berechnung der α - bzw. β -Isoagglutinine ohne Berücksichtigung der Altersklassen auf.

Neben der Entwicklung der kompletten Isoantikörper werden auch die der inkompletten untersucht. (siehe Abb. 4). Bei der Geburt lag der Mittelwert der inkompletten Isoantikörper mit 1 : 2 bis 1 : 4 etwa eine halbe Titerstufe über demjenigen der kompletten. Die Differenz ist statistisch gesichert.

Es scheinen einige Unterschiede zwischen kompletten und inkompletten Titern vor allem im Alter von 3 - 12 Monaten zu bestehen. Aber die statistische Überprüfung ergab, daß es keine echten, nicht zufallsbedingten Differenzen sind ($p > 0,05$).

Abb. 4. Vergleich der Entwicklung der kompletten und inkompletten Isoagglutinine von der Geburt bis zum 2. Lebensjahr.



III. Diskussion der Ergebnisse

Eine Übereinstimmung der in der Literatur behandelten Entwicklung der Immunglobuline mit der von uns untersuchten Isohämagglutinationsbildung konnte vielfach festgestellt werden.

In Übereinstimmung mit MURALT, GUGLER, ROULET wiesen HOMOLKA und MYDLIL sowie ZAPP die β_{2A} -, β_{2M} - und γ -Globuline bereits bei Neugeborenen nach. In der Zeit zwischen dem Ausgang des 1. Trimenon und dem Ende der Säuglingszeit fanden HITZIG sowie GIEDION und SCHEIDEGGER auch die β_2 -Globuline regelmäßig. Diese Beobachtungen unterschieden sich nicht von denen, die wir auf Grund unserer Isoagglutininbestimmungen gemacht haben.

Überträgt man die Agglutinationstiter der Altersgruppe des 1. Trimenons auf eine Kurve, wie es in Abb. 1 dargestellt wurde, so fällt der von SCHMIDT sowie TREVORROW und insbesondere HITZIG beschriebene Globulinabfall gleich nach der Geburt auch für die Isoagglutinine auf. Nimmt man die von HITZIG an den γ -Globulinen beobachtete diaplazentare Übertragung auch für die Isoagglutinine an, eine Ansicht, die heute allgemein anerkannt ist, so entspricht der Kurvenverlauf der Isohämagglutinine

in direkter Weise demjenigen der übrigen γ -Globuline im Sinne einer physiologischen Hypoisoagglutininämie.

Ebenso wie BASSI konnten wir Isoagglutinine bei Neugeborenen in der Blutgruppe O häufiger feststellen als in der Gruppe A und B, und zwar in 82,45 %, während es in der Gruppe A 40 % und in der Gruppe B nur 33,33 % waren. Allerdings fehlten sie bei BASSI in den Gruppen A und B fast stets.

Unsere Ergebnisse über das Vorhandensein von Isoagglutininen stimmen mit 54 % eher mit YLIRUOKANEN, der solche bei 53 % fand überein, als mit JAKOBOWICZ und BRYCE, die mit 40 % unter und mit CAVAGNINO und GIARDINELLI, die mit 76 % über unseren Werten liegen.

Zur Frage der diaplaszentaren Übertragung können wir nicht beweiskräftig Stellung nehmen, da wir das mütterliche Blut nicht untersucht haben. Jedoch neigen wir mehr zur Ansicht von JAKOBOWICZ und BRYCE, MOSLER, KÖRNER und Mitarbeitern, DOERR, HIRSZFELD sowie JUNGWIRTE, die eine diaplaszentare Passage befürworten. Haben wir doch, wie oben erwähnt, den Titerabfall der Isoagglutinine von der Geburt bis zum 3. Monat mit dem Abbau der mütterlichen Agglutinine erklärt.

Wie bei HIRSZFELD und Mitarbeiter wiesen auch unsere Untersuchungen bei Anwesenheit von kompletten regelmäßig inkomplette Isoantikörper auf. Eine Unterscheidung von kompletten und inkompletten Isoantikörpern auf Grund ihrer Fähigkeit schlechthin, die Plazenta zu passieren, wie sie DAMEROW in seiner Definition der Isoantikörper angibt, konnten wir nicht feststellen, wohl aber eine anscheinend leichtere Durchdringung der Plazenta vonseiten der inkompletten Isoantikörper. Wir schließen dies aus dem Befund, daß der Durchschnittstiter der inkompletten gegenüber den kompletten um etwa eine halbe Titerstufe bei den Neugeborenen höher liegt, der Maximalwert mit 1 : 8 sogar eine ganze Stufe. Die Differenz ist, wie oben erwähnt, gesichert.

In der normalen Weiterentwicklung der Isoantikörper stimmen wir BASSI zu, der einen nicht immer einheitlichen, aber doch in deutlichem Verhältnis fortschreitenden Anstieg der Agglutinine annimmt, sowie SCHIFF und MENDLOWICZ, die von einer "serologischen Reifung" sprechen.

Wie HITZIG bei den γ -Globulinen, so führen KÖRNER und Mitarbeiter die relativ hohen Isoanti-

körpertiter in den ersten Lebenswochen auf den Übertritt mütterlicher Antikörper zurück, die nach 6 bis 8 Wochen abgebaut werden. Ihrer Ansicht, daß die Eigenproduktion der Isoagglutinine um den 3. bis 6. Monat beginnt, können wir uns auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse nicht anschließen.

Alter	YLIRUOKANEN	KÖRNER u. Mitarb.	Eig. Werte
Geburt	53,0 %	-	54,0 %
7-14 Tage	40,0 %	54,5 %	} 41,0 % ^{*)}
1- 2 Monate	35,0 %	34,5 %	
2- 3 Monate	35,0 %	56,0 %	
3- 4 Monate	-	80,5 %	} 60,0 % ^{*)}
4- 5 Monate	55,0 %	79,0 %	
5- 6 Monate	85,0 %	77,7 %	
älter als 6 Mon.	-	92,3 %	

Tabelle 2: Vergleichende Übersicht über verschiedene Beobachtungen von vorhandenen Isoantikörpertitern in Abhängigkeit vom Lebensalter (erweitert nach KÖRNER und Mitarb.)

^{*)} Siehe Fußnote Seite 72

In der Zeit von 1/2 Jahr aufwärts zeigten auch die eigenen Untersuchungen - ebenso wie die von THOMSEN und KETTEL - deutliche interindividuelle Schwankungen der Titerhöhe, und zwar über mehrere Titerstufen.

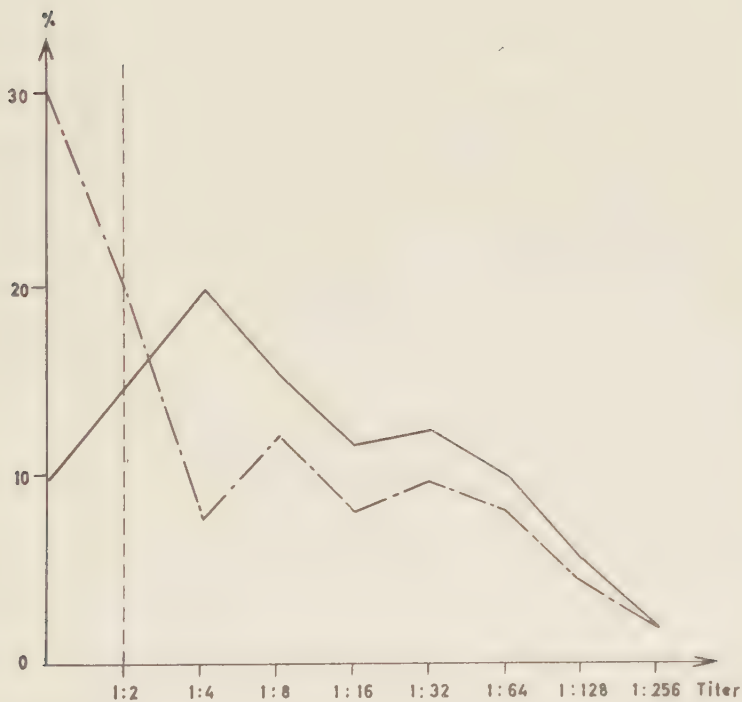
Der Mittelwert des α -Agglutinins der O-Gruppe liegt zwischen 1 : 8 und 1 : 16, also genau eine Stufe höher als das gleichnamige Agglutinin der B-Gruppe mit einem Wert zwischen 1 : 4 und 1 : 8. Die Differenz ist statistisch gut gesichert. Auf diesen Unterschied haben auch SCHIFF und MENDLOWICZ hingewiesen.

Der Vergleich zwischen den α - und β -Agglutininen ohne Rücksicht auf die Blutgruppe soll die folgende Tabelle 3 darstellen:

Endtiter	Zahl der untersuchten Personen			
	Agglutinin absolut		Agglutinin in %	
	α	β	α	β
kein Titer	11	50	9,82 %	29,94 %
1 : 2	16	32	14,29	19,16
1 : 4	22	13	19,64	7,78
1 : 8	17	20	15,18	11,98
1 : 16	13	13	11,61	7,78
1 : 32	14	16	12,50	9,58
1 : 64	11	13	9,82	7,78
1 : 128	6	7	5,36	4,19
1 : 256	2	3	1,78	1,81
	142	167	100,00	100,00

Aus der nach dem Muster von SCHIFF und MENDLOWICZ anhand unserer Ergebnisse dargestellten Abbildung 5 entnehmen wir wie die genannten Autoren ein Überwiegen der α -Agglutinine gegenüber den β -Agglutininen in ihrer Wirksamkeit.

Abb. 5: Frequenzkurve für die Endtiter der Isoagglutinine α (—) der Blutgruppe B und O und β (—) der Blutgruppe A und O nach den Prozentzahlen der Tabelle.



Bei Angehörigen der Blutgruppe O bestehen zwischen α - und β -Agglutininen enge Beziehungen in dem Sinne, daß Seren mit starkem Anti-A auch kräftig gegenüber B wirken, Seren mit schwachem Anti-A auch ein schwaches Anti-B enthalten. Unsere Ergebnisse lassen diese Parallelität erkennen, wenn auch Ausnahmen festgestellt wurden. So lag bei 50,7 % eine Differenz von mehr als einer Titerstufe vor.

Zur Frage der Abhängigkeit des Isoagglutinintiters von der Blutgruppe haben wir unsere Ergebnisse mit denen von THOMSEN und KETTEL verglichen. Wir fanden bei 50 Fällen für die Altersstufe 1/2 bis 1 Jahr folgende Werte (Vergleichswerte der genannten Autoren stehen in Klammern): Blutgruppe O Anti-A 1 : 16 (1 : 32), Anti-B 1 : 16 (1 : 16), bei der Blutgruppe A Anti-B 1 : 4 (1 : 8), bei der Blutgruppe B Anti-A 1 : 16 (1 : 16). Die Werte unterscheiden sich im wesentlichen nicht voneinander.

Für die Altersstufe 1 bis 2 Jahre wurden bei 56 Fällen folgende Werte gefunden: Bei der Blutgruppe O Anti-A 1 : 32 (1 : 128), Anti-B 1 : 16 (1 : 64), bei der Blutgruppe A Anti-B 1 : 16 bis

1 : 32 (1 : 32), bei der Blutgruppe B Anti-A
1 : 16 (1 : 64). Die höchsten in der Altersklasse
1/2 bis 1 Jahr ermittelten Titer waren in der
O-Gruppe 1 : 256 (1 : 128) für Anti-A und 1 : 128
(1 : 128) für Anti-B-Agglutinin und in der Gruppe
A Anti-B ebenfalls 1 : 128 (1 : 128). Als höchster
Titer für Anti-A in der B-Gruppe wurde 1 : 64
(1 : 64) ermittelt.

Bei einer allgemeinen Gegenüberstellung der α -
und β -Isoagglutinine der einzelnen Blutgruppen
ohne Berücksichtigung der Altersklassen, wie sie
die Abbildung 3 veranschaulicht, fällt ein Über-
wiegen der α -Agglutinine der O-Gruppe gegenüber
denen der B-Gruppe auf. Dies wurde auch von THOM-
SEN und KETTEL festgestellt. Der von denselben
Autoren betonte höhere Titer der β -Isoagglutinine
der A-Gruppe gegenüber denen der O-Gruppe ließ
sich jedoch nicht bestätigen.

In Übereinstimmung mit ICHIKAWA zeigten sich die
Isoagglutinintiter in der O-Gruppe im allgemeinen
höherliegend als in den A- und B-Gruppen.

Die durchgeführten Titerbestimmungen an unserem
Krankengut bestätigen also die in der Literatur

wiedergegebenen Darstellungen, daß die α -Isoagglutinine im Säuglings- und Kleinkindesalter kräftiger agglutininieren als die β -Isoagglutinine. Die Abbildung 2 veranschaulicht einen Vergleich zwischen den jeweiligen Gruppen A und B unter Einbeziehung der Blutgruppe O.

Wie bei VILLALOBOS CAPRILES und QUIJADA (53) wirkte bei beiden Geschlechtern in der O-Gruppe das Anti-A stärker als das Anti-B.

Von 207 Fällen wurden 6 zweimal und 1 dreimal auf Isoagglutinine untersucht. Dabei machte man dieselbe Beobachtung wie FISCHER, daß zu verschiedenen Zeiten gewonnene Testseren von ein und demselben Individuum Unterschiede in ihrer Wirksamkeit aufwiesen.

(Siehe Tabelle 4!)

Blutgruppe	Name	Alter	Titer
A	E. Tino	5 Monate	1 : 2
		6 Monate	-
A	B. Waldemar	12 Monate	1 : 4
		14 Monate	1 : 128
A	K. Margit	12 Monate	1 : 8
		14 Monate	1 : 16
B	I. Corinna	11 Monate	1 : 2
		12 Monate	1 : 64
		16 Monate	1 : 8
O	F. Christine	2 Monate	α 1 : 8
			β 1 : 2
		5 Monate	α 1 : 16
			β 1 : 8
O	B. Elfriede	7 Monate	α 1 : 4
			β 1 : 4
		8 Monate	α 1 : 4
			β 1 : 64
O	B. Tanja	13 Monate	α 1 : 64
			β -
		13 Monate	α 1 : 128
			β -

IV. Praktische Verwendbarkeit der Ergebnisse

Wie unsere Untersuchungen ergaben, liegen nicht alle ermittelten Isoagglutinintiter im Bereich der Norm, sondern es zeigten sich sowohl Abweichungen nach oben wie auch nach unten.

Die klinisch diagnostische Bedeutung subnormaler Isoagglutininispiegel soll im folgenden anhand charakteristischer Krankheitsbilder kurz veranschaulicht werden.

Fall 1: Das Kind Bernhard F. mit der Blutgruppe O wies noch mit 3 Jahren und 7 Monaten einen Titer der α -Isoagglutinine von 1 : 2 und der β -Isoagglutinine von 1 : 4 auf. Bereits im Alter von 4 Monaten erkrankte das Kind an einer Otitis media beiderseits. Wegen einer Furunkulose am Hinterkopf sowie zunehmenden Fiebers erfolgte stationäre Aufnahme. Man stellte allgemeinen Entwicklungsrückstand fest. Die Papierelektrophorese nach Tiselius ergab einen sehr niedrigen γ -Globulinispiegel. Auch immuno-elektrophoretisch bestand eine eindeutige und erhebliche Verminderung der γ -Globuline. Die α_2 -Fraktion war erhöht. Die β_2 -Fraktion fehlte. Es handelte sich auch nach der

Familienanamnese um ein angeborenes Antikörpermangelsyndrom vom Typ Bruton. Nach Verabreichung von γ -Globulin trat völlige Infektfreiheit auf, die mit gleichmäßigem Gedeihen verbunden war. Bei Durchführung einer genauen Familienuntersuchung konnte ein Vetter gefunden werden, bei dem ebenfalls ein AMS bestand. Weiterhin wurden mehrere bereits verstorbene männliche Familienmitglieder ermittelt, die offensichtlich an rezidivierenden Infekten im frühen Kindesalter gestorben waren. Mit 16 Monaten stellte man vermehrt bis bohnen-große Lymphknoten in der Inguinalgegend, der Axilla und suboccipital sowie geröteten Rachen fest. Wiederum wurde γ -Globulin gegeben. Die Immunelektrophorese bestätigte den Immunglobulinmangel. Im Alter von 2 Jahren hat sich die γ -Globulinlinie normalisiert, β_{2A} und β_{2M} fehlten noch. Mit 2 1/2 Jahren erkrankte das Kind an Enteritis und wiederum an Infekten des Nasen-Rachenraumes. Die Infekte der oberen Luftwege einschl. Bronchitis treten rezidivierend auf.

Fall 2: Das Kind H. Jörg der Blutgruppe A hatte mit 3 Jahren einen Isoagglutinin-titer von 1 : 2. Der 9 Monate alte Säugling wurde wegen eines Fieberkrampfes bei Otitis stationär in die Klinik

aufgenommen. Weitere Befunde waren erbsgroße retroauriculäre Drüsen und stark geröteter Rachen. In der Folgezeit traten Fieberschübe rezidivierend auf, sowie eine intercurrente Otitis. Die Immuno-elektrophorese des einjährigen Patienten ergab eine etwas verkürzte und abgeschwächte γ -Globulinpräzipitationslinie. Die β_{2A} und β_{2M} -Globulinpräzipitationslinien waren nicht sichtbar. Die β_{2S} -Globulinpräzipitationslinie war besonders stark ausgeprägt. Es bestand Verdacht auf ein AMS. Deshalb wurde γ -Globulin zugeführt, worauf die Infektneigung nachließ. Die 8 Monate später durchgeführte Immunelektrophorese zeigte etwa den gleichen Befund wie die vorausgegangene. Eine immunoelektrophoretische Untersuchung (Alter des Kindes: 2 Jahre 4 Monate) nach weiteren 8 Monaten wies eine Abschwächung der γ -Globulinpräzipitationslinie auf der ganzen Länge auf. Die Immunglobuline γ_{2A} und γ_{2M} waren nicht sichtbar. Die übrigen Präzipitationslinien waren nur schwach ausgeprägt. Der Befund sprach für das Vorliegen eines AMS.

Fall 5: Der Patient H. Hartmut der Blutgruppe A zeigte mit 15 Jahren einen Isagglutininintiter

von 1 : 4. Während der Kindheit war bereits eine fünfmalige Pneumonie aufgetreten. Mit 11 Jahren erfolgte die stationäre Aufnahme des untergewichtigen Buben in die Klinik in fieberhaftem Zustand wegen Verdachtes auf Pneumonie. Die Bronchographie ergab Atelektase bzw. Infiltration im Bereich der Lingula. Darauf wurden Bronchiektasen operativ entfernt. In der Folgezeit traten weiterhin Infekte der oberen Luftwege rezidivierend auf. Ein halbes Jahr später erkrankte der Knabe wiederum an Pneumonie und mit 13 Jahren an einer hochfieberhaften Bronchitis sowie mit 15 Jahren erneut an Pneumonie. Die Immunoelktrophorese des 13jährigen Patienten ergab eine verkürzte und abgeschwächte γ -Globulinpräzipitationslinie. Die β_{2A} und β_{2M} -Präzipitationslinien waren nicht sichtbar. Alle übrigen Präzipitationslinien entsprachen der Norm. Isoagglutinine fehlten. Infolge der mangelhaften Ausbildung der Komponenten des γ -Globulinsystems war das Vorliegen eines AMS sehr wahrscheinlich. Die immunoelktrophoretische Untersuchung 2 Jahre später ergab wiederum eine Abschwächung und Verkürzung der γ -Globulinpräzipitationslinie. Die γ_{1A} -Linie fehlte.

Fall 4: Der Säugling E. Tino der Blutgruppe A

zeigte mit 6 1/2 Monaten noch keinen Isoagglutininintiter (normal 1 : 2). Mit 4 Monaten wurde das Kind wegen Dyspepsie stationär in die Klinik aufgenommen. Daneben zeigte der Rachen leichte Rötung. Am oberen Tonsillenpol waren kleine Bläschen zu finden. Einen Monat später trat eine Otitis media purulenta und perforata auf, die von einer stärkeren Bronchitis begleitet wurde. Die Immunoelektrophorese ergab eine gut sichtbare γ_{1M} -Globulinpräzipitationslinie, während die von γ_{1A} nicht vorhanden war. Mit 1/2 Jahr erkrankte das Kind an einer spastischen Bronchitis, die in der Folgezeit mit Otitis media rezidivierend auftrat.

Fall 5: Der Säugling S. Michael der Blutgruppe A hatte mit 8 Monaten noch keinen Isoagglutininintiter (normal 1 : 2 bis 1 : 4). Seit dem 6. Lebensmonat litt das Kind häufig an Infekten. Es bestand eine familiäre Belastung vom Vater her und handelte sich um die transitorische Form eines AMS. γ -Globulinzufuhr wirkte sich günstig aus.

Fall 6: Das Kind B. Waldemar der Blutgruppe A wies mit 12 Monaten einen Isoagglutininintiter von 1 : 4 (normal 1 : 16 bis 1 : 32) auf. Es erkrank-

te mit $3 \frac{1}{2}$ Monaten an einer beidseitigen Otitis media purulenta, die zwei Monate später zusammen mit einer Conjunktivitis rezidivierend auftrat. Mit einem Jahr wurde das Kind erneut wegen Bronchitis und Verdacht auf Otitis media stationär in die Klinik aufgenommen. Daneben fand sich ein bronchopneumonischer Prozess und peribronchiale Verdichtungen. Trommelfelle waren beiderseits gerötet und Tonsillen vergrößert.

Fall 7: Das Kind B. Tanja der Blutgruppe O zeigte nur für α einen Isoagglutinintiter ($1 : 64$) (normal $1 : 16$ bis $1 : 32$), nicht aber für β (normal $1 : 16$ bis $1 : 32$). Die Titerbestimmung war mit 13 Monaten erfolgt. Die Patientin erkrankte häufig an Schnupfen und wies immer wieder starken Gewichtsverlust bei kleinsten Infekten auf. Die Immunoelktrophorese ließ für γ -Globuline eine starke Abschwächung erkennen. γ_{1A} - und γ_{1M} -Globuline waren nicht sichtbar. Der Vater litt an einer Nephrolithiasis; beide Eltern waren als Kinder sehr zart. Es wurde ein AMS diagnostiziert und γ -Globulin zugefügt, worauf sich der Allgemeinzustand besserte.

Fall 8: Das Kind B. Gerhard der Blutgruppe A

hatte einen Isoagglutinintiter von 1 : 4 mit 2 1/2 Jahren. Mit 6 Monaten erkrankte der Bub an einer doppelseitigen Otitis media, mit 7 Monaten an Meningitis und Pneumonie, die sich mit 13 Monaten wiederholte, und mit 2 Jahren an einer hyperplastischen Tonsillitis. Die immunoelektrophoretische Untersuchung ergab eine stärkere Abschwächung der γ -Globulinfraktion. γ_{1A} - und γ_{1M} Globulin war nicht sichtbar, alle übrigen Präzipitationslinien aber normal ausgeprägt. Das Vorliegen eines AMS wurde als sehr wahrscheinlich angesehen. γ -Globulin wurde mit Erfolg insofern zugeführt, als man dadurch weitgehende Infektfreiheit erzielte.

Fall 9: Beim Säugling K. Karin der Blutgruppe A ließen sich mit 7 Monaten noch keine Isoagglutinine nachweisen (normal 1 : 2 bis 1 : 4). Mit 3 1/2 Monaten erkrankte das Kind an einem fieberhaften Infekt mit sehr großen Tonsillen, gerötetem Rachen und einigen erbsgroßen retroauriculären Lymphknoten. Im 11. Monat bekam die Patientin eine Angina purulenta mit hohen Temperaturen und Otitis media. Ergebnisse einer immunoelektrophoretischen Untersuchung lagen nicht vor.

Die Befunde von KOLTAY und Mitarb., GOOD, BARANDUN und Mitarb., CABONE und Mitarb. sowie die von uns angeführten Fälle aus eigenem Krankengut lassen somit immer wieder für das Krankheitsbild des Antikörpermangels die enge Beziehung von typischen immunoelektrophoretisch nachgewiesenen Antikörpermangel zu niedrigen Isoagglutinintitern erkennen.

Die vorliegenden und in Tabellen sowie in Kurven wiedergegebenen Normwerte bei 0-bis 2Jährigen ermöglichen also in Übereinstimmung mit den genannten immunologischen Kriterien sowie den anamnestischen Erhebungen eine Sicherung der Diagnostik verschiedener Formen des AMS im frühen Kindesalter. Darüber hinaus zeigen sie, daß die von verschiedenen Autoren bei anderen Bevölkerungsgruppen und anderen Altersstufen ermittelten Isoagglutinintiter in guter Übereinstimmung mit den im Rahmen des Untersuchungsortes lebenden Kindern stehen.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse, daß die verwendete vereinfachte Methodik hinreichend übereinstimmende Werte im Vergleich zu bisher geübten Verfahren bringt.

V. Zusammenfassung

Bei 207 Kindern im Alter bis zu 2 Jahren der Blutgruppen A, B und O wurden Normwerte der Isoagglutininintiter bestimmt. Die Fälle wurden in 7 Altersgruppen zusammengefaßt, nämlich Neugeborene, Säuglinge bis 3 Monate, 3 bis 6, 6 bis 9, 9 bis 12 Monate und Kleinkinder von 1 bis 1 1/2 und 1 1/2 bis 2 Jahre.

Dabei ergab sich bei den Neugeborenen eine Titerhäufigkeit von 54 %. Der Titer stieg in der Folgezeit in einer statistisch sehr gut gesicherten Kurve bis zum 2. Lebensjahr an.

Bei einem Vergleich in der Wirksamkeit der α - und β -Isoagglutinine überwiegen die α -Agglutinine. Diese Differenzen sind für die Gruppe der Neugeborenen gut, für die der Säuglinge zwischen 0 und 3 Monaten sowie zwischen 6 und 9 Monaten gesichert und für die übrigen untersuchten Altersgruppen ungesichert.

Bei den α -Agglutininen der B- und O-Gruppe ist der Titeranstieg von der Neugeborenenperiode bis zum Alter von 6 Monaten statistisch schwach

gesichert. Dagegen konnte der Titeranstieg bei den β -Agglutininen der A- und O-Gruppe von der Neugeborenenperiode bis zum Alter von 9 Monaten statistisch gut gesichert werden.

Die Agglutinine der O-Gruppe zeigen im allgemeinen höhere Titer als die der A- und B-Gruppe. Bei einem Vergleich der α -Agglutinine der B- mit denen der O-Gruppe wurde die Differenz statistisch gut gesichert, während die Differenzen zwischen den β -Agglutininen der A- und O-Gruppe nicht gesichert ist.

Neben den kompletten Isoagglutininen erfolgte eine Parallelbestimmung der inkompletten. Diese überwogen in der Neugeborenenperiode. Die Differenz ließ sich statistisch sichern. Die kompletten und inkompletten Agglutinine glichen sich erst um den 9. Lebensmonat an. Aus ungeklärten Gründen traten in der Folgezeit die kompletten Isoantikörper in stärkerem Maße auf.

Bei einem Vergleich der Isoagglutinine mit den Immunglobulinen, insbesondere den γ -Globulinen anhand der Literatur und eigener Untersuchungen kamen wir zu dem Ergebnis auffallender Überein-

stimmungen im Hinblick auf ihre Entwicklung und ihr Verhalten bei gewissen Krankheitserscheinungen eines Antikörpermangels. Die ermittelten Normwerte der Isoagglutinine in den genannten Altersstufen der Säuglinge und Kleinkinder lassen sich daher zur Diagnostik bei den verschiedenen Formen des AMS praktisch verwenden.

- 1 BARANDUN, E., COTTIER, H., HÄSSIG, A., RIVA, u. Mitarb.
Das Antikörpermangelsyndrom
Benno Schwabe & Co - Verlag - Basel/
Stuttgart (1959)
- 2 BASSI, L.
Sviluppo delle isoagglutinine nel neonato
e nel bambino.
Minerva pediatr. Torino 4, 38 - 39 (1952)
- 3 BEICKERT, A.
Diaplazentare Übertragung von Autoanti-
körpern
Klin. Wschr. 1961 (251 - 254)
- 4 BORRONE, C. e CERRUTI, P.
Studio immunoelettroforetico delle
proteine sieriche nel neonato prematuro e
a termine
Minerva pediatr. Torino 12, 1413 - 1417
(1960)
- 5 CAVAGNINO, L. und GIARDINELLI, M.
Studio sul comportamento delle emoagglu-
tinine gruppo - specifiche del neonato
Minerva ginec. Torino 3/1, 15 - 20 (1951)
- 6 DAMAROW, R.
Klinik und Praxis der Immunhämatologie
- 7 DOERR, R.
Antikörper I
Wien Springer-Verlag 1947
- 8 DOERR, R.
Antikörper II
Wien Springer-Verlag 1949

II

- 9 FARR, A. D.
A survey of the incidence of high -
titre anti-A and anti-B Agglutinine in
blood donors in the south-west of Eng-
land
Vox Sang, (Basel) 2/6, 417 - 421 (1957)
- 10 FILITTI - WURMSER, S. et. al.
Physicochemical study of human iso-
haemagglutination
Ann. Eugen. Cambridge 18, 183 - 202
(1953/54)
- 11 FISCHER, W.
Über Schwankungen des Isohämagglutinin-
titers beim Menschen
Arbeiten aus dem Paul Ehrlich - Institut
Frankfurt am M. Heft 20, Jena 49 - 58
(1927)
- 12 GIEDION und SCHEIDEGGER, I. I.
Kongenitale Immunparese bei Fehlen spezi-
fischer β_2 -Globuline und quantitativ nor-
malen γ -Globulinen
Helvet. paediatr. acta 12, 241 (1957)
- 13 GOOD, R. A.
Studies on Agammaglobulinemia and Hypo-
gammaglobulinemia
Immunopathology, Symposium 1958, 41 - 57
- 14 GRUEN, L. und POTHMANN, F. J.
In-vitro-Untersuchungen über den Einfluß
von Toxinen auf die Hämagglutination
Zschr. Immunit. forsch. 108, 421 - 426
(1951)

III

- 15 HIRSZFELD, L.
Erg. Hyg. (D.) 8,367
- 16 HIRSZFELD, L. OSINSKA, M., RIESS, E.
Über inkomplette Isoantikörper in Normalseren
Schweiz. Zeitschr. für Path. u. Bakt.
(1954) 17/1, 85 - 93
- 17 HIRSZFELD, L. und DUBISKI, St.
Untersuchungen über die Struktur der inkompletten Antikörper
Schweiz. Zschr. Path. 17,71 - 86 (1954)
- 18 HITZIG, W. H.
Die physiologische Entwicklung der "Immunglobuline" (γ - und β_2 -Globuline)
Helvet. paediatr. acta, 12,596 - 605
(1957)
- 19 HITZIG, W. H.
Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen
Schweiz. med. Wschr. 90, 1449 - 1458
(1960)
- 20 HITZIG, W. H.
Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling
Helvet. paediatr. acta 16,46 - 81 (1961)
- 21 HOCKERTS, TH. und STRÖDER, J.
Der initiale Isohämagglutinationssturz bei toxischer Diphtherie des Kindes
Arch. Kinderhk. 140, 82 (1950)

22 HOELSCHER, F.

Untersuchungen über den Blutgruppentiter
bei fortgeschrittener Tuberkulose
Zechr. Immunit. Forsch. 66, 193 - 203
(1950)

23 HOMOLKA, J. and MYDLIL, V.

Die Bluteiweißkörper bei Säuglingen vom
Gesichtspunkt der Qualität und Quantität
Jas. lek. cesk. 113 - 118 (1956)

24 JAKOBOWICZ, R. and BRYCE, L.

Iso-agglutinins in cord blood
The medical journal of Australia, Sydney
15/22, 669 - 673 (1948)

25 ICHIKAWA, Y.

A study of the isoagglutinin titres in
the sera of Australian subjects (white)
Jap. J. Med. Sc. Biol. 12/1 - 2, 1 - 7
(1959)

26 JUNGWIRTH, J.

Beobachtungen über den Plazentarübertritt
der menschlicher Isoantikörper des ABO -
Blutgruppensystems mit besonderer Berücksichtigung
der Hämolyse
Blut, I. 165 - 184 (1955)

27 JUNGWIRTH, J.

Blutgruppenserologie
Blut IV - Supplementheft - 1960, S. 397

28 KREMER, A., MAASSEN, W., PETTENKOFER, H. J.

Über die Entstehung der ABO-Isoantikörper
beim Säugling
Zechr. Immunit. Forsch. 123, 473 - 491
(1962)

- 29 KOERVER, G.
Ergebnisse über Gammahypoglobulinämie
Klin. Wschr. 1036 - 1039, (1953)
- 30 KOLTAY, M., DUX, E., BACKHAUSZ, R., MOLNAR, L.
Immunologische und hämatolog. Untersuchungen bei mit wiederkehrender Agranulocytose einhergehender Agammaglobulinämie
Helvet. paediatr. acta 15, 280 - 298
(1960)
- 31 KORINTH, E.
Über die Bildung von Erythrozyten-Agglutinin bei Polycythaemia vera
Blut, VI, 26 - 31 (1960)
- 32 LUCIANI, A. and MASSEI, G.
(Observations on the isoagglutinin titre of serum during the course of infectious diseases)
Minerva med., (Torino) 2/51, 709 - 712
(1950)
- 33 MCDUFFIE, F. C., KABAT, E. A., ALLEN, P. Z., WILLIAM, JR.
An Immunochemical Study Of The Relationship Of Human Blood Group Isoantibodies To γ_1 And γ_2 -Globulins
J. Immunol. 81, 48 - 64 (1958)
- 34 MIESCHER, P., VORLAENDER, K. O.
Grundbegriffe der Immunologie
Immunopathologie in Klinik und Forschung
(1961)

VI

35 MOSLER, W.

Untersuchungen über den Übertritt der mütterlichen Isoantikörper bei Kaiserschnittkindern

Zbl. Gynäk. 82/13, 485 - 489 (1960)

36 MÜLLER, F.

Grundriß der medizinischen Immunologie
(1963)

37 MUNK-ANDERSEN, G.

Demonstration of incomplete ABO-Antibody with special Reference to its passage through the placenta

Acta path. microbiol. Scand. 39/6,
407 - 420 (1956)

38 MURALT, G. de, GUGLER, E. et ROULET, D. L. A.

Le passage des globulines immunes de la mère à l'enfant

Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 17,
245 - 265 (1961)

39 OTTENSÖÖSER, F. und TOBLER, W.

Zur Kenntnis der Bildung der Normalantikörper

Ungleiche Isoagglutininwerte bei ein-eiigen Drillingen

Zschr. Immunit. forsch. 90, 65 - 70
(1937)

40 PAYNE, R. and DEMING, Q. B.

Electrophoretic Mobility In Paper Of Isoagglutinins

J. Immunol. 73, 81 - 87 (1954)

VII

- 41 POTHMANN und GRUEN, L.
Über das Verhalten der Isoagglutinine bei
Meningitistuberkulose und Miliartuber-
kulose
Zschr. Immunit. forsch. 108, 201 - 210
(1951)
- 42 RAWSON, A. I., ABELSON, NEVA, M.
Studies of Blood Group Antibodies
J. Immunol. 85, 636 - 639 (1960)
- 43 SCHIFF, F. und MENDLOWICZ, L.
Quantitative Untersuchungen über Iso-
agglutinine mit besonderer Berücksichti-
gung der Leukämie
Zschr. Immunit. forsch. 48, 1 - 22 (1926)
- 44 SCHMIDT, G. W.
Über das Verhalten des Serum-Eiweiß-Ge-
haltes im ersten Lebensjahr
Zbl. Kinderhk. 71, 476 - 482 (1952)
- 45 SCHMIDT, H.
Fortschritte der Serologie (1955)
- 46 SHAW, D. H. und STONE, W. H.
Seasonal variation of natural occurring
isoantibodies of man
Programme, VI Cong. Europ. Soc. Hemat.
Copenhagen
- 47 SPRINGER, G. F.
Übersichten zum Ursprung der Normal-
antikörper
Klin. Wschr. 38, 513 - 514 (1960)
- 48 STEFFAN, P.
Handbuch der Blutgruppenkunde (1932)

49 THOMSEN, O.

Über den Wert von FURUHATA und seinen Mitarbeitern aufgestellten "neuen Hypothese" betreffend die Erbliehkeitsverhältnisse der menschlichen Blutgruppen
Münch. med. Wschr. S. 1921 (1928)

50 THOMSEN, O.

Über die Existenz den vier Landsteiner-schen Gruppen beigeordneter und untergeordneter Blutgruppen
Zschr. Immunit. forsch. 57, S. 301 (1928)

51 THOMSEN, O. und KETTEL K.

Die Stärke der menschlichen Isoagglutinine und entsprechender Blutkörperchenrezeptoren in verschiedenen Lebensaltern
Zschr. Immunit. forsch. 63, 67 - 93 (1929)

52 TOBLER, R.

Frühkindliche transitorische Agammaglobulinämie
Verspätetes Auftreten der γ -Globuline und spez. β_2 -Globuline
Helvet. paediatr. acta 13, 339 - 346 (1958)

53 TREVORROW, V. E.

Concentration of gamma-globulin in the serum of infants during the first 3 month of life
Pediatrics 24, 746 - 751 (1959)

54 VILLALBA CAPRILES, T. and QUIJADA, H.

Determination of anti-A and anti-B agglutinins in the serum of individuals of the ABO blood groups
Arch. med. Venez. (Caracas) 2/1, 19 - 21 (1954)

55 WELCKER, A.

Titerschwankungen der Hämisoagglutinine
Zschr. Immunit.forsch. 105, 165 - 177
(1945)

56 WILDFÜHR, G.

Untersuchungen über den Isoagglutinititer des Menschen
Zschr. Immunit.forsch. 105, 417 - 432
(1945)

57 ZAPP, E.

Immunelektrophoretische Untersuchungen zur Herkunft des γ -Globulins beim Neugeborenen
Mschr. Kinderhk. 108, 120 - 123 (1960)

58 ZUELZER, W. W., KAPLAN, E. und EVANS, M.

ABO heterospez Pregnancy and hemolytic disease.
A study of normal and pathologic variants.
Amer. J. Dis. Child. 88, 179,- 192 (1954)

Nachwort

Herrn Privatdozenten Dr. med. K. Stehr bin ich für die Themenstellung sowie für die freundliche Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

Dem Direktor des Hygieneinstitutes der Universität München, Herrn Professor Dr. Dr. H. Eyer, danke ich für die Überlassung des Untersuchungsmaterials und des Arbeitsplatzes im Labor.

Dem Direktor der Kinderpoliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. med. G. Weber, dem Direktor der Ersten Frauenklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. med. W. Bickenbach, und dem Chefarzt des Kinderkrankenhauses Josephinum in Augsburg, Herrn Dr. med. Freislederer, sei vielmals für die freundliche Überlassung ihrer Patientenseren gedankt.

Bei Herrn Dr. med. G. Schierz möchte ich mich für den allzeit hilfsbereiten Rat bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt auch Fräulein Deindl, die mir bei der Einarbeitung in serologische Arbeitsverfahren wertvolle Hilfe leistete.

Lebenslauf

Am 3. Juli 1939 wurde ich als erstes Kind des Verwaltungsbeamten Joseph S t e f f e s und seiner Ehefrau Christine geb. Steingässer in München geboren. Von meinem 6. bis zum 10. Lebensjahr besuchte ich in München die Volksschule und darauf das Maximilians-Gymnasium. Von 1953 bis zum Abitur im Juli 1959 ging ich in das Humanistische Gymnasium in Scheyern. Im Anschluß daran leistete ich meinen einjährigen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr ab. Im November 1960 begann ich das Medizinstudium in München. Dort unterzog ich mich nach dem 2. Semester der naturwissenschaftlichen und nach dem 5. Semester im Frühjahr 1963 der ärztlichen Vorprüfung. Das klinische Studium nahm ich ebenfalls in München auf, das ich im Juni 1966 mit der ärztlichen Prüfung beendete.

